

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

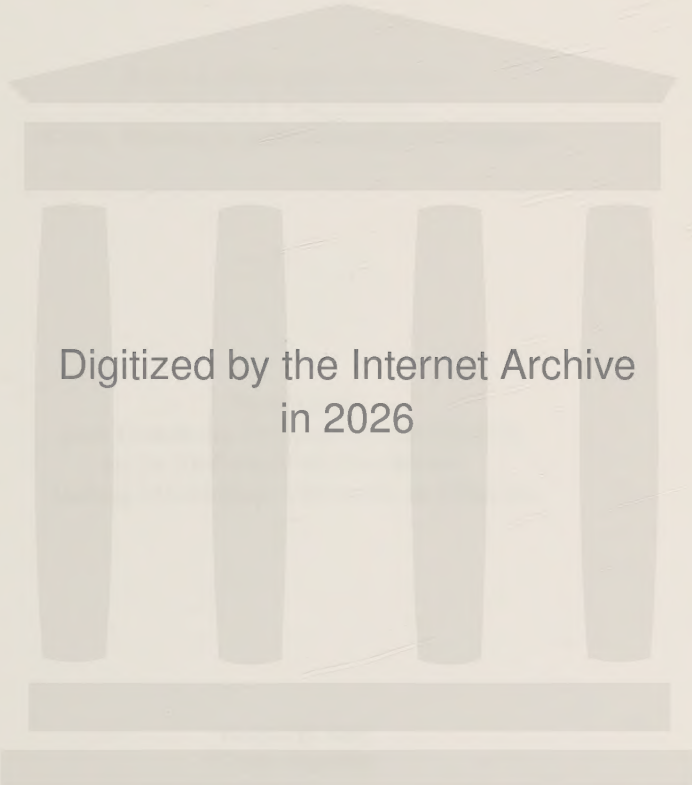
Kulturell gesicherter
Lupus vulgaris
-Klinik, Histologie, Mikrobiologie und Therapie-

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrike Rohrßen
aus
Gelsenkirchen-Buer

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0101

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Kulturell gesicherter
Lupus vulgaris
-Klinik, Histologie, Mikrobiologie und Therapie-

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrike Rohrßen
aus
Gelsenkirchen-Buer

1988

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. H. C. Korting
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h. c. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Feb. 1988

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Allgemeiner Teil	
2.1.	Historischer Rückblick	2
2.2.	Frühe Behandlung der Tuberkulose	6
2.3.	Systematik der Mykobakterien	10
2.4.	Einteilung der Hauttuberkulosen	11
2.5.	Morphologie des Erregers	13
3.	Untersuchungsmethoden	
3.1.	Vorbereitung zur Histologie	14
3.1.1.	Schema der Ziehl-Neelsen-Färbung	14
3.1.2.	Ergebnis der Färbung	14
3.1.3.	Schema der H.-E. Färbung	15
3.1.4.	Ergebnis der Färbung	15
3.2.	Vorbereitung zur kulturellen Diagnostik	
3.2.1.	Anreicherung der Tuberkulosebakterien	16
3.2.2.	Beseitigung unerwünschter Begleitflora	16
3.2.3.	Bebrütung und Wachstum	16
3.2.4.	Mikroskopische Kontrolle und weitere Differenzierung	18
3.3.	Kulturverfahren	
3.3.1.	Nährmedien	18
3.3.1.1.	Löwenstein-Jensen-Nährboden	18
3.3.1.2.	Gottsacker-Nährboden	19
3.3.2.	Speziesdifferenzierung und Resistenzbestimmung	20
3.3.3.	Tests	
3.3.3.1.	Nitratreduktase-Test	21
3.3.3.2.	Niacin-Test	21
3.3.3.3.	TCH-Test	21
3.3.3.4.	Peroxidase-Test	21
3.3.3.5.	Katalase-Test	22
3.3.3.6.	Prüfung der Hitzeresistenz der Katalase	22

4.	Patientengut	
4.1.	Alter und Geschlechtsverteilung	23
4.2.	Anamnesedauer	23
4.3.	Lokalisation der Hautveränderungen	24
4.4.	Morphologie der Hauterscheinungen	24
4.5.	Diaskopische Untersuchung	25
4.6.	Sondenphänomen	25
4.7.	Tuberkulintestung	26
4.8.	Nachweis von Tuberkulose anderer Organe	27
4.8.1.	Kasuistik	27
5.	Histologie	29
6.	Ergebnisse der Bakteriologischen Untersuchung Spezies- und Resistenzbestimmung	32
7.	Therapie und Erfolg	34
	Therapieprotokolle und ihre Ergebnisse	37
8.	Diskussion	
8.1.	Häufigkeit	38
8.2.	Erkrankungsalter	38
8.3.	Geschlechtsverteilung	39
8.4.	Klinisches Bild	40
8.5.	Histologie	42
8.6.	Bakteriologie	45
8.6.1.	zu den Methoden	45
8.6.2.	zur Spezies	46
8.7.	Therapie	47
8.8.	Epidemiologie und Inzidenz	51
9.	Zusammenfassung	53
10.	Literatur	55
11.	Lebenslauf	65
12.	Nachwort	

1. Einleitung

Die Zahl der Neuerkrankungen an Hauttuberkulose ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen, was zum einen auf die nunmehr mögliche effektive Chemotherapie, zum anderen auch auf die BCG-Impfung und die Ausrottung tuberkulöser Rinderbestände zurückzuführen ist [39].

Auch die Verbesserung der allgemeinen sozio-ökonomischen Situation hat dazu beigetragen, daß die Hauttuberkulose, deren häufigste Manifestationsform der Lupus vulgaris ist, in den letzten Jahren eher in den Hintergrund getreten ist, jedoch darf sie gerade bei den derzeitigen Menschenumschichtungen durch Gastarbeiter und Reisewelle keinesfalls in Vergessenheit geraten. Auch in den letzten Jahren noch werden nicht nur an der hiesigen Klinik neue Erkrankungsfälle aufgedeckt.

Es scheint sinnvoll, unter besonderer Berücksichtigung der kulturellen Sicherung der Diagnose den Lupus vulgaris in heutiger Sicht in Klinik, Histologie, Mikrobiologie und Therapie erneut zu bearbeiten.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden alle Patienten ermittelt, die sich über einen Zehnjahreszeitraum vom 01.01.1977 bis zum 31.12.1986 erstmals wegen einer Hauterkrankung vorstellten, die sich dann klinisch wie mikrobiologisch als Lupus vulgaris erwies, worüber die vorliegende Dissertationsschrift berichten will.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Historischer Rückblick

Die Tuberkulose hat in ihren verschiedenen Manifestationsformen über Jahrhunderte die Menschheit beschäftigt. Immer wieder einmal war im Laufe der Geschichte der Medizin die Infektiosität der Tuberkulose bzw. der älteren, auf den antiken Ausdruck Phthise zurückgehenden Auszehrung behauptet worden. Jedoch war lange Zeit bis ins 19. Jahrhundert die maßgebliche Meinung die, daß diese merkwürdige Erkrankung auf eine besondere Disposition, auf ungünstiges Klima, schlechte Lebens- und Ernährungsverhältnisse, gefährliche Berufe (wie etwa Steinklopfer und Müller), auf hereditäre Faktoren oder Gemütsbewegungen zurückzuführen sei.

Schon bei den Hippokratikern wird die Lungenerkrankung mit Phthise beschrieben. In römischer Zeit wird von Terentius Varro (116-27 v. Chr.) die Ansicht vertreten, daß kleinste Tierchen, die mit dem Auge nicht wahrgenommen werden könnten, durch Mund und Nase in den Menschen eindringen und hier verschiedene Krankheiten erzeugen könnten. Hierbei dachte man daran, daß diese kleinen Tierchen die normale Säftemischung, die Eukrasie, störten, möglicherweise sogar ein Gift absonderten, das dann eine pathologische Dyskrasie hervorrufen würde, die dann das Krankheitsbild hervorriefe. Im Grunde war man hier schon auf dem richtigen Weg zur Erkenntnis der Bakterientoxine.

1546 trat der italienische Epidemiologe Girolamo Fracastoro (1478-1553) in seinem Buch "De contagione et contagiosis morbis et curatione" für die Infektiosität der Tuberkulose ein. Es galt die Lehre von den zwei Überträgerstoffen, die man Miasmata und Contagia nannte, je nachdem, ob man annahm, daß sie aus toter Substanz oder aus lebender entstanden waren. Unter einem Miasma stellte man sich ein toxisches Agens vor, das den Organismus der betroffenen Menschen vergiftete und bei entsprechend großer Zahl der Miasmen eine Epidemie

hervorrufen konnte. Das Contagium vivum konnte nur durch einen direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen werden, sei es durch den Atem, den Händedruck oder auch durch Kleider und Waren.

Man glaubte, daß die Contagien und die Miasmen zu Veränderungen des menschlichen Organismus führten. Aus Angst, sich mit dem Tuberkulosegift anzustecken, hatten sich z. B. die beiden großen italienischen Anatomen Antonio Maria Valsalva (1666-1723) und Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) strikt geweigert, Tuberkuloseleichen zu sezieren. Auch die französischen Gelehrten Laurent Bayle (1774-1816) und René Theophile Hyazinthe Laennec (1781-1826) behaupteten aufgrund klinischer und pathologischer Befunde, die sie bei Tuberkulosekranken feststellten, einen Zusammenhang verschiedener Erscheinungen.

Trotz der von verschiedenen Gelehrten geäußerten Ansicht, daß es sich um eine übertragbare Erkrankung handele, glaubte man dennoch jahrhundertlang weiterhin an eine "Schärfe" des Blutes, die sich in Form von Hauteffloreszenzen äußern würde.

Erst die Untersuchungen von Louis Pasteur (1822-1895) konnten die Ideen der Urzeugung, nämlich die Entstehung organischen Lebens auf toter Substanz, widerlegen. Er konnte z. B. nachweisen, daß Gärungs- und Fäulnisvorgänge nicht ohne Hinzutritt von Luft vor sich gehen konnten und daß sich in dieser Luft bestimmte Keime befanden, die die Gärungsvorgänge in Gang brachten. Von diesen Keimen konnte er als erste die Hefepilze identifizieren. Damit war endgültig die uralte Theorie von der Urzeugung widerlegt worden.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts hatte sich die Auffassung durchgesetzt, daß es Kleinstlebewesen geben müsse, welche man nur im Mikroskop erkennen könne und die für eine Reihe von Infektionskrankheiten als Auslöser infrage kämen. Übertragungsversuche von Klencke (1813-1881), von Tappeiner (1847-1912), Cohnheim und Salomonson, vor allem aber des französischen Militärarztes Jean Antoine Villemin (1827-1892) spielten eine entscheidende Rolle. Die Monographie des letzteren war für Robert Koch der Anstoß, sich mit der



Tuberkulose zu beschäftigen. Innerhalb der unwahrscheinlich kurzen Zeit eines halben Jahres gelang es ihm, alle bakteriologischen Tierversuche und Abimpfungen von menschlichem Untersuchungsmaterial erfolgreich durchzuführen.

Am 24. März 1882 hielt er vor der Berliner Physiologischen Gesellschaft den denkwürdigen Vortrag mit dem Titel "Über Tuberkulose", welcher eine revolutionäre Entwicklung eingeleitet hat. In diesem Vortrag gab Koch, unter Vorlage zahlloser Präparate und Beweisstücke, die Entdeckung des Tuberkulosebazillus bekannt und legte mit großer Überzeugungskraft die Ätiologie der Tuberkulose dar [28]. Ihm war es gelungen, die von seinem früheren Lehrer Jakob Henle aufgestellten (1809-1885) und später nach diesem benannten Postulate als erster in die Realität umzusetzen. Diese vier Postulate bestanden in den Forderungen, 1. den Erreger regelmäßig im Krankengewebe nachzuweisen, 2. ihn zu isolieren und Reinkulturen anzulegen, 3. mit diesen Reinkulturen die gleiche Krankheit zu reproduzieren und 4. aus dieser wiederum nur die inkriminierten Bakterien zu züchten.

Ein entscheidender Punkt bei der Entdeckung der Tuberkelbakterien war die Wahl der Färbemethoden. Koch war von seinem späteren Mitarbeiter Ehrlich auf das Methylenblau als besonders geeignetem Färbemittel aufmerksam gemacht worden. Bei den ersten Versuchen zu seinen Tuberkulosestudien hatte Koch regelmäßig eine ältere Methylenblaulösung angewendet, mit welcher er im Präparat regelmäßig kontrastreich blaugefärbte Stäbchen bei infizierten Tieren beobachten konnte. Dieser Erfolg blieb ihm bei frisch angesetzten Methylenblaulösungen versagt. Nachdem sich an der Versuchsdurchführung nichts geändert hatte, kam Koch auf die Idee, daß in die älteren offenstehenden Farblösungen Ammoniak aus der Laboratoriumsluft eingedrungen sei. Er fügte daher einer neuen Lösung einige Tropfen Ammoniak und später Kalilauge hinzu und konnte die erwähnten Stäbchen sofort wieder deutlich sehen.

Nach Bekanntgabe der Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Koch hat dann Ehrlich die Säurefestigkeit der von ihm als besonders resistent vermuteten Bakterienhülle in intensiven Färbemethoden festgestellt. Er wurde so zum Begründer der Doppelfärbung des säurefesten Stäbchens mit Fuchsin oder Methylviolett-Lösung, Entfernung mit Salpetersäure und Zweifärbung mit Methylenblau, die anschließend durch Franz Ziehl (1857-1926) und den Pathologen Friedrich Karl Arnold Neelsen (1854-1894) modifiziert wurde.

Von großer Bedeutung ist auch die von Robert Koch in die Bakteriologie eingeführte Anwendung von festen Nährböden, durch welche es möglich wurde, die in den zunächst verwandten Bouillonkulturen angezüchtete Mischflora zu differenzieren. Hierzu wurden zunächst Gelatinenährböden verwandt, die sich jedoch bereits bei 25 Grad Celsius verflüssigen. Da aber gerade Tuberkelbakterien zum Wachstum Temperaturen von 30 - 41 Grad Celsius benötigen, suchte Koch einen neuen Nährboden, den er in Blutserum-Glycerinkulturen, die er zuvor durch Sterilisation keimfrei gemacht hatte, fand. Zufällig lernte er dann bei Freunden das japanische Quellmittel Agar-Agar kennen, welches aus Rotalgen gewonnen wurde, und kam auf die Idee, diese Substanz für seine Nährböden zu verwenden. Mit Hilfe dieser Nährböden war es dann möglich, tatsächlich die Henle'schen Postulate zu verwirklichen und einwandfreie Reinkulturen zu züchten, von denen man mühelos auf entsprechende Versuchstiere wieder abimpfen konnte [61].

Die häufigste Form der Hauttuberkulose, der Lupus vulgaris, ist bereits seit dem frühen Mittelalter aus der Schule von Salerno bekannt [zit. in 72]. Schon kurz nach der Entdeckung der Tuberkelbakterien durch Robert Koch konnten 1883 Cornil und Leloir [zit. in 48] die Keime auch in Gewebe von Lupus vulgaris-Herden darstellen.

Die Bedeutung der Entdeckung der Tuberkelbakterien durch Robert Koch lag in der Feststellung, daß mehrere, zu der damaligen Zeit als ganz verschieden geltende Krankheitsbilder, wie z. B. Knochentuberkulose, Lupus,

Augentuberkulose und Scrofulose und andere, eine gemeinsame ätiologische Ursache haben.

1891 erkannte Koch, daß sich die Reaktivität der Haut gegenüber virulenten oder abgetöteten Tuberkelbakterien durch vorausgegangene Infektionen des Organismus mit Tuberkulose ändert. Dieses Andersreagieren der Haut auf intracutan verabreichte, abgetötete oder erhitzte Tuberkelbakterien nach Überwindung eines tuberkulösen Primärkomplexes, wurde seit 1906 von C. von Pirquet [51] als tuberkulospezifische Allergie interpretiert. Seit dieser Zeit wurde die Tuberkulintestung an der Haut zu einer wichtigen Methode zur Beurteilung des zellulären Immunitätszustandes (Anergie, Normergie, Hyperergie).

2.2 Frühe Behandlung der Tuberkulose

Über viele Jahrzehnte hinweg hat der Lupus vulgaris als wichtige Manifestationsform der Hauttuberkulose, ja, der Tuberkulose allgemein, große Bedeutung besessen. In der organisierten Bekämpfung der Hauttuberkulose waren Dänemark und Österreich vorangegangen. Wenn man von den Schweizer Sanatorien absieht, wo anfangs nur mit dem natürlichen Sonnenlicht gearbeitet wurde, so wurde die erste Lupusheilstätte 1904 in Wien gegründet. Es folgten in Deutschland zuerst Graudenz (1905), dann Hamburg (1912) und Gießen (1913). Bereits 1909 wurde zur Bekämpfung der Hauttuberkulose eine eigenständige Kommission des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose berufen [17].

Lange Zeit beschränkte sich die Therapie ausschließlich auf die Anwendung unterschiedlicher physikalischer Maßnahmen. Als Allgemeinbehandlung wurde die Natursonnenbestrahlung von Niels Finsen systematisch bei Hauttuberkulosen durchgeführt. Von Bernhard und Rollier [57] wurde diese Behandlung um die Jahrhundertwende (etwa ab 1903) dann unter besseren klimatischen Verhältnissen in der Schweiz zur Behandlung extrapulmonaler Tuberkulose ausgebaut. Eine Einschränkung dieser Behandlung wurde bei Patienten mit gleichzeitiger aktiver, zur Einschmelzung neigender Lungentuberkulose gemacht.

Da die klimatischen Verhältnisse in Deutschland Natursonnenbestrahlung nur relativ kurze Zeit im Jahr ermöglichen, ergab sich die Notwendigkeit, künstliche UV-Strahler zu benutzen. Zunächst arbeitete man mit der Finsenlampe, die bereits 1899 entwickelt wurde. Als UV-Quelle diente der Kohlenbogen. Ein erheblicher Nachteil dieser Lampe bestand in der durchschnittlichen Bestrahlungsdauer einer Einstellung von 2 - 2,5 Stunden. Eine von Lomholt durchgeführte Modifikation verkürzte die Dauer der Einzelbestrahlung wesentlich. An die Ausdauer der Patienten wurden jedoch sehr hohe Anforderungen gestellt. Die Lupusherde mußten zur Erzielung von Rezidivfreiheit mehrere Monate lang über die Erscheinungsfreiheit hinaus mit Finsenbestrahlungen nachbehandelt werden. Das kosmetische Resultat wurde bei weichen, blassen und glatten Narben als sehr befriedigend bezeichnet.

Eine weitere Verbesserung brachte die Einführung der Kromayerlampe, die bis in die späten 70er Jahre noch Verwendung fand.

Eine Röntgenbestrahlung des Lupus vulgaris, welche hauptsächlich in den 20er Jahren durchgeführt wurde, ebenso wie Grenzstrahlbehandlung und Radiumbehandlung, wurde relativ bald wieder aufgegeben, da man Spätschädigungen im Sinne von Pigmentverschiebungen, Gefäßerweiterungen, Atrophien und Sklerosierungen des Gewebes, sowie eine höhere Quote von Karzinombildung beobachtete.

Unterstützend zu den schon erwähnten Natursonnenbestrahlungen wurden anfangs der 30er Jahre strenge Diätvorschriften mit kochsalzärmer-vitaminreicher Kost eingehalten [24].

Die Lokalbehandlung des Lupus vulgaris, der so häufig im Gesicht und hier besonders häufig an der Nase lokalisiert war, stellte vor große Probleme. Eine zeitlang wurde eine Ätzbehandlung mit Pyrogallol und Behandlung mit der elektrischen Schlinge durchgeführt, was jedoch zum Teil außerordentlich störende Defektbildungen mit sich brachte.

Auch die operative Behandlung und die jeweilige Methode des chirurgischen Vorgehens wurde ausschließlich von Sitz und Größe des Krankheitsherdes bestimmt [42].

In der Anfangsbehandlung, vor allem des Nasenlupus, wurde die günstige Wirkung gut dosierter CO_2 -Vereisungen beobachtet, die zusammen mit Kromayer- oder Finsenbestrahlungen zur Besserung des Lokalbefundes beitrugen.

Einen großen Fortschritt in der Behandlung der Hauttuberkulose brachte die Vitamin D-Behandlung, die von dem Franzosen Charpy 1940 eingeführt wurde [7, 8].

Die Entwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose mit Thiosemicarbazon geht auf Domagk zurück, der schon 1940 als erster einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum von Tuberkelbazillen durch Sulfathiazol beobachtete [11]. Die besondere Wirksamkeit von Sulfathiodiazolen war Veranlassung, die Wirksamkeit auf Tuberkelbazillen in immer anderen chemischen Verbindungen zu suchen. Dies führte schließlich zur Entwicklung der für die Chemotherapie neuartigen Gruppe der Thiosemicarbazone (sulfonamidfrei), von denen sich das Conteben als wirksamstes Mittel herausstellte.

In der Folge beobachtete man unter Behandlung in den meisten Fällen eine Besserung, jedoch trat auch häufig ein Stillstand im Rückgang der Hauterscheinungen ein. In nicht unerheblicher Zahl der Fälle mußte eine Weiterbehandlung wegen Auftretens von Unverträglichkeitserscheinungen abgebrochen werden. Kalkoff gab 1950 die Behandlungsergebnisse seiner ersten hundert Patienten, die unter einheitlichen Gesichtspunkten mit E 698 behandelt wurden, bekannt [24]. Hierbei zeigten 88 Prozent eindeutige Besserungen, die von Erscheinungsfreiheit bei 25 Prozent über eine erhebliche Verbesserung bei 34 Prozent und eine geringe Besserung bei 12 Prozent reichten. Weitere 12 Prozent erwiesen sich als Versager. Bei 13 Prozent der gebesserten Patienten mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Um 1940 wurde von Neuber [44,45] die Anwendung von Gold und spezifischem Rekonvaleszentenserum in der Behandlung der Tuberculosis cutis luposa diskutiert. Einen Durchbruch erzielte sie nicht.

1943 wurde von Schatz, Bugie und Waksman aus dem *Streptomyces griseus* das Streptomycin isoliert und nachdem sich seine Wirksamkeit gegen Tuberkelbazillen in vitro und im Tierexperiment erwiesen hatte, vor allem bei der Behandlung der Miliartuberkulose und Meningitis tuberculosa eingesetzt [16]. Die Wirksamkeit bei der Behandlung der Hauttuberkulose war zunächst nicht so eindeutig, wie Publikationen aus jener Zeit berichten. Einige Autoren meinten auch, daß gleichzeitige Gaben von Para-Aminosalicylsäure (PAS) von Vorteil seien, da PAS das Resistenzwerden der Tuberkelbazillen gegenüber Streptomycin verzögere. Da aber unter der Therapie mit Streptomycin als Nebenerscheinungen Innenohrschwerhörigkeit oder sogar Taubheit zu fürchten sind, wurde man mit dieser Behandlung zurückhaltender.

Einen eigentlichen therapeutischen Durchbruch brachte erst die Einführung des Isonicotinsäurehydrazids (INH) auch in die Behandlung von Hauttuberkulosen Anfang der 50er Jahre, nachdem sich die Wirksamkeit bereits in der Behandlung der Lungentuberkulose bestätigt hatte.

Aus Publikationen von Grütz [19,20], Schoch [65], Lucius [34], Obermayer, Wilson und Smith [46], Riehl [55], Zeller [76], Brett und Braun-Falco [5], Meyer-Rohn und Schulz [40], die hier nur exemplarisch erwähnt seien, geht übereinstimmend hervor, daß das INH eine gute therapeutische Wirkung auf alle Formen der Hauttuberkulose habe.

Die inzwischen vergangenen Jahrzehnte haben in eindrucksvoller Weise die damaligen ersten klinischen Erfahrungen bestätigt und das INH neben einigen anderen effektiven antimikrobiellen Substanzen zum wichtigsten Therapeutikum in der Tuberkulosebehandlung überhaupt gemacht.

2.3. Systematik der Mykobakterien

Mykobakterien bilden die einzige Gattung der Familie Mycobacteriaceae (Ordnung Actinomycetales). Die Erreger der Tuberkulose des Menschen gehören den Species *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* der Gattung *Mycobacterium* an.

Geographische Varianten wie z. B. *Mycobacterium africanum*, wie auch das für die Tuberkulose-Schutzimpfung verwandte BCG- (*Bacille-Calmette-Guérin*) Bacterium werden dem *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex [60] zugerechnet.

Gelegentlich können auch andere Mykobakterien bei Menschen eine Erkrankung hervorrufen, wie *Mycobacterium marinum*, welches Schwimmbadgranulome verursacht oder *Mycobacterium avium*, der Erreger der Geflügeltuberkulose, die an Hauttuberkulose erinnernde Hauterscheinungen hervorrufen.

Diese Keime unterscheiden sich durch verschiedene biologische Merkmale von den "klassischen Erregern" der Tuberkulose, weisen aber im übrigen die typischen Kennzeichen der Mykobakterien auf. Man faßt sie unter dem Begriff "atypische Mykobakterien" zusammen.

2.4. Einteilung der Hauttuberkulosen [9]

I. Primärinfektion

Tuberkulöser Primärkomplex (*Tuberculosis primaria cutis*)

Entstehung: Exogen als Erstinfektion durch direkten Kontakt einer verletzten Hautstelle mit tuberkulösem Material.
Sehr selten.

II. Postprimäre Reininfektion

2.1. *Tuberculosis cutis verrucosa* (Leichentuberkel)

Entstehung: Als Superinfektion bei bereits Tuberkulose-Infizierten durch direkten Kontakt einer verletzten Hautpartie mit tuberkulösem Material.
Selten.

2.2. *Tuberculosis miliaris ulcerosa mucosae et cutis* (*Tuberculosis cutis orificialis*)

Entstehung: Massive Autoinokulation (Sputum, Faeces, Urin), bei exsudativer Organtuberkulose, sog. Abseuchungstuberkulose.
Die Erkrankung ist ansteckend.

2.3. *Tuberculosis cutis luposa* (*Lupus vulgaris*)

Entstehung: Exogen, lymphogen oder hämatogen als Superinfektion oder per continuitatem (Etagentuberkulose).
Die Erkrankung ist nicht ansteckend.
Häufigste Form der Hauttuberkulose.

2.4. *Tuberculosis cutis colliquativa* (Skrophuloderm)

Entstehung: Meist aus tuberkulös veränderten, eingeschmolzenen Lymphknoten, seltener aus sonstigen hautnahen, extrapulmonalen Tuberkulosen.

Vorkommen: Häufig im Halsbereich und Achsellymphknoten.
Die fistelnde *Tuberculosis cutis colliquativa* ist kontagiös.

2.5 Tuberculosis cutis miliaris disseminata

Entstehung: Bei anergischer Reaktionslage des Organismus hämatogene Aussaat von Tuberkelbakterien. Z. B. bei allgemeiner Miliartuberkulose, nach interkurrenten Infekten oder im Anschluß an einen kompliziert verlaufenden Primärkomplex.

Sehr selten.

III. Tuberkulide

3.1. Lichen scrophulosorum

3.2. Papulonekrotisches Tuberkulid

3.3. Erythema induratum (Bazin)

3.4. Nach BCG-Impfung

Entstehung: Bei allergisch-hyperergischer Reaktionslage des Organismus kommt es durch tuberkuloantigene Wirkung (hämatogene Streuung, antigen wirksame Bestandteile von Tuberkelbakterien) zu Hauterscheinungen.

Seltenes Vorkommen.

2.5. Morphologie des Erregers

Das *Mycobacterium tuberculosis* ist ein 2,5 - 3,5 µm langes und 0,3 - 0,6 µm dickes, gerades bis leicht gebogenes, unbewegliches Stäbchen, das sich von allen anderen Bakterien durch drei charakteristische Merkmale unterscheidet:

1. Säurealkohol-Festigkeit
2. Hoher Lipidgehalt
3. Langsames Wachstum

Die Stäbchen bilden weder Endosporen noch Kapseln. Sie wachsen unter aeroben Bedingungen in einem Temperaturbereich von etwa 20 - 52 Grad Celsius, kommen in Wasser und Boden sowie bei warm- und kaltblütigen Tieren vor. Die verschiedenen Formen von Hauttuberkulosen können sowohl durch den Typus *humanus* als auch durch den Typus *bovinus* hervorgerufen werden. Der Erregertyp ist aus dem klinischen Bild nicht abzulesen. Daher ist die Typendifferenzierung besonders wichtig, einmal wegen einer gezielten medikamentösen Behandlung, aber auch bei Verdacht auf eine beruflich bedingte Erkrankung, z. B. bei Landwirten oder Veterinären.

Die Übertragung des *Mycobacterium tuberculosis* in die Haut kann exogen oder endogen (lymphogen und haematogen) oder per continuitatem erfolgen. Neben der Zahl und der Virulenz der Erreger spielen die Immunitätslage des befallenen Organismus und örtliche Terrainfaktoren eine wichtige Rolle.

Um den Erregernachweis aus Sekreten oder erkrankter Haut zu führen, kommen folgende Nachweismethoden in Betracht: Mikroskopischer Nachweis, Kultur- und Tierversuch.

3. Untersuchungsmethoden

Von jedem Patienten wurde wenigstens eine Hautbiopsie gewonnen. Von einem Teil des Exzidates wurden nach Fixierung in Formalin histologische Schnitte hergestellt, die mit Hämatoxylin/Eosin und nach Ziehl-Neelsen gefärbt wurden. Der andere Teil des Exzidates wurde zum Anlegen von Kulturen vorbereitet.

3.1 Vorbereitung zur Histologie

3.1.1. Schema der Ziehl-Neelsen-Färbung

Ein lufttrockenes, hitzefixiertes Präparat wird 2 Minuten mit konzentrierter Karbol-Fuchsinlösung inkubiert und von unten bis zur Dampfbildung erwärmt. Dann abgießen der Farbe und kurz abspülen. Anschließend entfärben mit HCl-Alkohol bis keine Farbwolken mehr abgehen, abgießen und gründlich spülen. Dann 1 Minute gegenfärben mit verdünntem alkalischen Methylenblau, abgießen, abspülen und trocknen lassen.

3.1.2. Ergebnis der Färbung

Säurefeste Bakterien erscheinen rot, nicht säurefeste und umgebendes Material blau.

Bei der Ziehl-Neelsen-Färbung kommen die markanten Merkmale im Vergleich zu anderen Färbemethoden deutlicher zur Geltung. Die Tuberkelbakterien erscheinen als rote, schlanke, leicht gebogene Stäbchen mit abgerundeten oder verdickten Enden. Sie können gleichmäßig oder unterschiedlich gefärbt sein, nicht selten erscheinen sie granuliert bzw. wie aus einzelnen Körnchen kettenförmig zusammengesetzt. Abhängig vom Untersuchungsmaterial kann die Lagerung unterschiedlich sein. Sie kann auch Rückschlüsse auf die Virulenz ermöglichen. So findet sich z. B. serpentinartige Anordnung der Erreger (sog. Cords) in Kultur-
ausstrichen bei virulenten Stämmen, während die avirulenten (und auch die meisten "atypischen Mykobakterien") meist eine unregelmäßige Lagerung vorweisen [21].

Jedes Präparat sollte mindestens 5 bis 10 Minuten, entsprechend 100 Blickfeldern durchgemustert werden, bevor eine Aussage getroffen wird.

Grundsätzlich kann man bei einem positiven mikroskopischen Untersuchungsergebnis nur von "säurefesten Stäbchen" sprechen; die genaue Differenzierung ist durch Kultur- und/oder Tierversuch herbeizuführen.

In den meisten Fällen läßt sich die Diagnose kulturell sichern und ein diagnostischer Tierversuch ist in der Regel nur noch in bestimmten Fällen (z. B. bei keimarmem und schwer gewinnbarem Material) indiziert.

3.1.3. Schema der H.-E.-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist die gebräuchlichste und einfachste Übersichtsfärbung. Paraffinschnitte werden 5 - 20 Minuten mit Hämatoxylin gefärbt. Dann Abspülen des Farbstoffs unter Leitungswasser und in Leitungswasser bläuen. (Hämatoxylin wird in alkalischem Milieu intensiver blau, während es sich in saurem Milieu entfärbt). Bei Überprüfung des Präparates ggf. differenzieren in salzsaurem Alkohol, auswaschen und erneut bläuen.

Dann erfolgt Gegenfärbung mit Eosin für 5 - 20 Minuten. In einer aufsteigenden Alkoholreihe wird das Präparat entwässert, dann nach völliger Entfernung des Alkohols in Carbolxylol und Xylol mit einem Einschlußmittel eingedeckelt.

3.1.4. Ergebnis der Färbung:

Zellkerne werden blau, Plasma und Interzellulärsubstanzen in unterschiedlichen Rottönen gefärbt.

3.2. Vorbereitung zur kulturellen Diagnostik

3.2.1. Anreicherung der Tuberkulosebakterien

Ein Teil des Exzidates wurde unter sterilen Kautelen mit etwas physiologischer NACL-Lösung in einem Porzellanmörser mit dem Pistill zerrieben und das gewonnene Material über 10 Minuten bei 4.000 Umdrehungen pro Minute (Universal 2S-Zentrifuge, Fa. Hettich, Villingen-Schwenningen, D) zentrifugiert.

3.2.2. Beseitigung unerwünschter Begleitflora

Dann wurde der Überstand verworfen und das Sediment unter Ausnutzung der Säurefestigkeit der Tuberkelbakterien mit 6%iger Schwefelsäure versetzt. Nach 10-minütiger Einwirkungszeit wurde unter den gleichen o. g. Bedingungen erneut zentrifugiert und das jetzt gewonnene Sediment für den kulturellen Nachweis mit einer Platinöse auf verschiedene Nährböden überimpft.

3.2.3. Bebrütung und Wachstum

Anschließend wurden die Medien bei 37 Grad und zusätzlich bei 30 Grad bebrütet, da bei Hautproben auch möglicherweise Mykobakterien zu erwarten sind, die nicht bei 37 Grad Celsius wachsen. Für ausreichende Luftfeuchtigkeit wurde gesorgt. Erstmals nach einer Woche wurden die Medien auf Bakterienwachstum hin untersucht, vor allem zur Erfassung der rasch wachsenden "atypischen Mykobakterien". Weitere Kontrollen erfolgten in wöchentlichen Abständen.

Typischerweise wächst bei Tuberkulosebakterien der Typus humanus auf glyzerinhaltigen Eiernährböden in Form von üppigen, streuselkuchenartigen, geringfügig pigmentierten, meist trockenen Kolonien (eugones Wachstum). Auf glyzerinfreien Substraten zeigt der Typus humanus nur kümmerliche Entwicklung. INH-resistente Stämme weisen ein verlangsamtes Wachstum auf.

Das Wachstum des Typus bovinus wird auf glyzerinhaltigen Medien gehemmt (kein oder nur spärliches Wachstum). Auf glyzerinfreien Nährboden zeigt er "dysgones" Wachstum in Form feuchtglänzender, fast durchsichtiger, oft flacher und konfluierender Kolonien.



Abb. 1: *Lupus vulgaris*: *Mycobacterium tuberculosis*: Wachstum auf Löwenstein-Jensen-Agar in Form von gelblich-bräunlich tingierten, trockenen, streuselkuchenartigen Kolonien.

3.2.4. Mikroskopische Kontrolle und weitere Differenzierung

Bei Nachweis von Bakterienwachstum wurde ein Ausstrich nach ZIEHL-NEELSEN angefertigt und bei 100-facher Objektivvergrößerung beurteilt. Zusätzlich legte man eine Subkultur an, die zur Speziesklassifikation und Ermittlung der Chemotherapeutikaempfindlichkeit an ein mikrobiologisches Spezialinstitut (Max-von-Pettenkofer-Institut, München, Forschungsinstitut Borstel) versandt wurde. Dort erfolgte die weitere Abgrenzung von atypischen Mykobakterien, sowie die Unterscheidung zwischen *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*.

3.3 Kulturverfahren

3.3.1. Nährmedien

Der Nährboden nach Löwenstein-Jensen hat sich zur Anzüchtung von Mykobakterien bestens bewährt und ist international für die Routinediagnostik anerkannt.

Bei nachfolgenden Untersuchungen fanden folgende Medien Verwendung: LÖWENSTEIN-JENSEN-Agar mit Glyzerin bzw. ohne Glyzerin (Fa. BAG, Lich, D). Zusätzlich wurde in den letzten Jahren GOTTSACKER-Medium eingesetzt, von derselben Herstellerfirma.

3.3.1.1. LÖWENSTEIN-JENSEN-Nährboden

Zusammensetzung des Substrats:

Monokaliumphosphat	2,4	g
Magnesiumcitrat	0,6	g
Magnesiumsulfat	0,24	g
Asparagin	3,6	g
Malachitgrün	0,4	g
Kartoffelmehl	30,0	g
Eiembulsion	1.000	ml
Aqua dest.	600	ml
(Glycerin)	(12,0	ml)

Wirkungsweise und Vorteile

Der gelbgrüne Nährboden ist in Röhrchen abgefüllt und hat eine schräge Beimpungsfläche. Durch den Zusatz von Malachitgrün zum Nährmedium werden Begleitbakterien, welche die dekontaminierende Vorbehandlung überstanden haben, gehemmt. Die Kulturröhrchen sind mit einer Kunststoff-Schraubkappe verschlossen, die den nötigen Gasaustausch gewährleistet und die Austrocknung des Mediums verhindert.

Zusätzlich zu den LÖWENSTEIN-JENSEN-Nährböden, jeweils mit und ohne Glycerinzusatz, wurde noch ein weiterer Nährboden nach GOTTSACKER beimpft, da gelegentlich bestimmte Mykobakterien auf anderen Medien besser wachsen.

3.3.1.2. GOTTSACKER-Nährboden (BAG, Lich)

Zusammensetzung des Substrats:

Dinatriumhydrogenphosphat	2,0	g
Kaliumdihydrogenphosphat	3,0	g
Magnesiumsulfat	0,6	g
Natriumcitrat	3,0	g
Asparaginsäure	3,0	g
Natriumpyruvat (Brenztraubensäure)	1,0	g
Persulfatlösung 1%ig	1	ml
Malachitgrünlösung 0,7%ig	5	ml
Glycerin	15	ml
Aqua dest.	1000	ml
Eiemulsion	1000	ml

3.3.2. Speziesdifferenzierung und Resistenzbestimmung

Für Angaben zur Methode danke ich dem Max-von-Pettenkofer-Institut. Hier wird nach Eingehen der Subkultur von einer auswärtigen Klinik der Keim zunächst auf einen Löwenstein-Jensen-Agar überimpft und angereichert. In der Regel wachsen die Tuberkelbakterien gut an. Wenn sie nicht oder nur sehr schlecht anwachsen, handelt es sich meist um atypische Mykobakterien. Sie werden auf spezielle Nährmedien überimpft und ihr Wachstum bei drei verschiedenen Temperaturen, 24 Grad, 37 Grad und 45 Grad kontrolliert. Wenn ein Keim gut angewachsen war, wurde zur Sensibilitätsprüfung jeweils auch Löwenstein-Jensen-Agar verwandt, dem die zu untersuchenden Chemotherapeutika in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt waren. Die Konzentrationen von INH lagen bei 0,25 und 1,0 µg/ml, von Rifampicin bei 16 und 32 µg/ml, von Ethambutol bei 1,0 und 2,0 µg/ml und die von Streptomycin bei 4,0 und 8,0 µg/ml. Kontrollen auf medikamentenfreien Nährböden liefen mit. Ließ sich auch bei der höheren der beiden jeweils untersuchten Konzentrationen noch Keimwachstum erkennen, so wurde der Keim gegenüber dem eingesetzten Chemotherapeutikum als resistent angesprochen.

Die Abgrenzung von atypischen Mykobakterien sowie die Unterscheidung zwischen *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* erfolgte aufgrund unterschiedlicher biochemischer Leistung der Bakterien. Außer dem Wachstum bei unterschiedlichen Temperaturen, waren der Ausfall verschiedener biochemischer Tests für die Differenzierung ausschlaggebend.

3.3.3. Üblicherweise durchgeführte Tests

3.3.3.1. Nitratreduktase-Test

Nitrat wird zu Nitrit reduziert. Diese Eigenschaft hat nur der Typus *humanus*, nicht dagegen bovine Stämme.

3.3.3.2. Niacin-Test

Das *Mycobacterium tuberculosis* bildet nachweisbare Mengen von Nikotinsäure, nicht jedoch das *Mycobacterium bovis*. Letzteres ist Niacin-Test negativ [18, 21, 68].

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung bietet der

3.3.3.3. TCH-Test (Thiophen-2-Carbonsäure-Hydrazit)

Man prüft die Resistenz der Mykobakterien gegen diese Substanz. Das *Mycobacterium bovis* wird schon bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml Nährsubstrat gehemmt, während das *Mycobacterium tuberculosis* noch bei 100 µg/ml Nährsubstrat fast ungehemmt weiterwächst. In der Praxis wird üblicherweise eine Konzentration von 10 µg/ml verwendet (es ist zu beachten, daß es vom *Mycobacterium bovis* INH-resistente Varianten gibt, die ebenfalls TCH-resistent sein können. Eine Verwechslungsmöglichkeit mit dem *Mycobacterium avium*, welches ebenfalls resistent ist, ist nicht gegeben, da es sich vom *Mycobacterium tuberculosis* durch andere Kriterien eindeutig unterscheidet) [18, 67]

3.3.3.4. Peroxidase-Test

Eine positive Peroxidase-Reaktion ist charakteristisch für humane und bovine Stämme, die INH-sensibel sind. Verlust der INH-Sensibilität wird zuerst von einem Verlust der Peroxidase-Aktivität, später von einem Verlust der Katalase-Aktivität begleitet. Alle anderen Mykobakterien sind peroxidase-negativ. [68]

3.3.3.5. Katalase-Test

Eine positive Katalase-Reaktion ist ein allgemeines Charakteristikum von Mykobakterien, aber 50 - 70 Prozent humaner und boviner Stämme mit INH-Resistenz zeigen eine negative Katalase-Reaktion.

Prinzip: In den meisten Mykobakterienarten ist das Ferment Katalase vorhanden, welches die Freisetzung von Sauerstoff aus Wasserstoffperoxyd bewirkt. Entwickelt sich bei Tuberkelbakterien eine Resistenz gegen INH, so wird gleichzeitig die Katalaseaktivität abgeschwächt und verliert sich schließlich ganz. Es ist zu beachten, daß die Katalaseaktivität auch mit zunehmendem Alter der Kultur abnimmt, weshalb negative Ergebnisse bei Kulturen, die über fünf Wochen alt sind, mit Vorsicht zu bewerten sind. Ist die Empfindlichkeit echter Tuberkelbakterien gegen INH lediglich etwas vermindert, so ist die Katalaseaktivität meist noch erhalten [21, 67, 68].

3.3.3.6. Prüfung der Hitzeresistenz der Katalase

Bei *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* wird die Katalase durch Hitzeeinwirkung (Prüfung bei 68 Grad Celsius) selektiv inaktiviert, unabhängig von der Resistenz gegen INH. Die meisten übrigen Mykobakterien können auch nach Hitzebehandlung noch katalasepositiv reagieren [33, 67].

4. Patientengut

Im Berichtszeitraum konnte bei 10 Patienten - über die gesamte Untersuchungsperiode verteilt - die Diagnose eines Lupus vulgaris gesichert werden.

4.1. Alter und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten - 6 Männer und 4 Frauen - betrug 58 Jahre (19 bis 72 Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 62 Jahren, das der Männer bei 56 Jahren. Rechnet man den jüngsten männlichen Patienten von 19 Jahren nicht mit, lag das Durchschnittsalter der Männer bei 63 Jahren.

Tabelle1: Alter und Geschlechtsverteilung der Patienten bei Erstuntersuchung

Alter der Patienten	m.	w.	Gesamtzahl
bis 20 Jahre	I		1
bis 45 Jahre	I		1
55 - 65 Jahre	I	III	4
66 - 75 Jahre	III	I	4

4.2. Anamnesedauer

Bei 3 Patienten waren Hautveränderungen seit der Kindheit bekannt (Patienten 2, 4 und 9). Eine vierte Patientin war in ihrer Kindheit an Knochentuberkulose im Bereich der Hand erkrankt (Pat. 1). Bei der Letzteren waren, bevor die Diagnose Lupus vulgaris gesichert werden konnte, die Hauterscheinungen über 3 Jahre als Wegener'sche Granulomatose gedeutet worden.

Zwei Patienten geben für das Bestehen ihrer Hautveränderungen einen Zeitraum von 20 - 40 Jahren an, wovon einer seit 10 Jahren eine Größenzunahme beobachtete (Pat. 5 und 10).

Eine Anamnesedauer zwischen 5 und 10 Jahren bestand bei einem Patienten (Pat. 8).

Das Bestehen ihrer Hautveränderungen bis ca. 5 Jahre gaben zwei Patienten (Pat. 1 und 6) an.

In einem Fall konnte keine Angabe gemacht werden (Pat. 7). Hier fiel die Hautveränderung im Rahmen einer routinemäßigen Inspektion des gesamten Integumentes auf.

In einem weiteren Fall, der später noch kurz gesondert erwähnt werden soll (Pat. 3, s. Kasuistik), traten die ersten Hauterscheinungen 6 Monate vor Diagnosestellung auf.

Die Familienanamnese war in zwei Fällen positiv; bei beiden war die Mutter an Tbc erkrankt.

4.3. Lokalisation der Hautveränderungen

In 50 Prozent der Fälle waren die Hautveränderungen am Kopf lokalisiert, darunter bei allen Frauen. Befallen waren zweimal die Wangen, je einmal ein Nasenflügel, die Präaurikularregion und die Parietalregion. In 30 Prozent waren die Arme und in 20 Prozent die Beine betroffen.

4.4. Morphologie der Hauterscheinungen

In den meisten Fällen (8 von 10) war bei visueller Inspektion eine livide, gelblich-bräunliche bis rötlich-bräunliche Plaque aufgefallen, die regelmäßig Schuppung in unterschiedlicher Ausprägung aufwies. Diese variierte von feinlamellös bis verrucös und in einem Fall (Pat. 5) sogar bis zu hyperkeratotischen Auflagerungen. Atrophische Bezirke bestanden bei vier der oben genannten Fälle, davon bei zweien Teleangiektasien und Haarverlust.

Unregelmäßige aber scharfe Begrenzung des Hautherdes wird in drei Fällen, Gyrierung in einem Fall beschrieben.

Deutliche Infiltration fiel in zwei Fällen (Pat. 5 und 6) auf. In einem Fall (Pat. 4) hatte sich auf einer seit Kindheit bestehenden "nassen Flechte" am Unterschenkel mit diffuser, rötlich-bräunlicher Verfärbung innerhalb von 3 Monaten ein polyzyklisch begrenzter, schwarz tingierter Tumor mit einem roten, oberflächlich erodierten Tumor im Zentrum gebildet, welcher sich dann histologisch als Malignes Melanom auf einem Lupus vulgaris herausstellte. (Der Fall wurde bereits getrennt kasuistisch mitgeteilt (Schiessler et al. [62] 1983). In zwei Fällen (Pat. 1 und 3) bestanden die Hautveränderungen in kleinen Knötchen, einmal hautfarben mit reiskorngroßem zentralen Ulcus, im anderen Fall handelte es sich um mehrere, etwa linsengroße, bräunlich-rötliche Knötchen.

4.5. Diaskopische Untersuchung

Die diaskopische Untersuchung der Hauterscheinungen zeigte in allen untersuchten Fällen (8 von 10) das typische apfelgeleefarbene, lupoide Infiltrat.

4.6. Sondenphänomen

Das Sondenphänomen erwies sich in allen geprüften Fällen als positiv, die Untersuchung wurde aber nur bei 4 der 10 untersuchten Patienten durchgeführt.



Abb.2: Lupus vulgaris
Ausgedehnter Herd an der linken Schulter (Pat. 5)

4.7. Tuberkulintestung

Zur Überprüfung der Abwehrlage wurde im Regelfall eine Tuberkulintestung in den Stärken 1:10000, respektive 1:1000 durchgeführt.

Beim abgestuften Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux waren 3 Patienten bei 1 : 1000 positiv mit deutlicher (++) bis sehr starker Reaktion (++++). Bei 2 Patienten war der Tine-Test positiv, was in etwa dem positiven Ausfall bei 1 : 1000 von Mendel-Mantoux entspricht. Bei 2 Patienten fiel die Tuberkulintestung negativ aus, wobei in einem Fall die Anergie nur bedingt verwertbar ist, da gleichzeitige Steroidmedikation bestand. Bei 3 Patienten wurde der Test nicht durchgeführt bzw. die Patienten erschienen nicht zur Testung.

4.8. Nachweis von Tuberkulosen anderer Organe

Im eigenen Patientengut bestand eine gesicherte Organtuberkulose bei Patient 3, dem jüngsten unserer Patienten.

4.8.1. Kasuistik:

19-jähriger junger Mann, der bis 6 Monate vor Diagnosestellung völlig gesund war. Wegen Schwellung, Überwärmung und schmerzhafter Bewegungseinschränkung des rechten Sprunggelenks, nach einem Bagateltrauma mit Verstauchung, erhielt der Patient für drei Wochen eine Gipsruhigstellung. Nach Abnahme des Gipses zeigte sich eine ulcerierte Stelle am rechten Sprunggelenk. Aufgrund röntgenologischer und szintigraphischer Veränderungen wurde er mit der Diagnose einer hämatogenen Osteomyelitis in die Orthopädische Klinik verlegt. Bei Aufnahme bestanden weitere Hautaffektionen an der rechten Ferse, linken Großzehe, an den Ellenbogengelenken und am Gesäß. Die Veränderungen wurden zunächst unter der Diagnose Pyodermie behandelt, wobei aus mehrfach durchgeführten Abstrichen keine Bakterien gezüchtet werden konnten. Histologisch fanden sich nur Zeichen einer uncharakteristischen Entzündung. Eine Tbc-Kultur wurde angesetzt. Bei subfebrilen Temperaturen (erhöhter BSG) und teilweise insgesamt schlechtem Abklingen der Hautherde unter antibiotischer Behandlung, verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten zusehends. Eine Ganzkörperszintigraphie ergab dann multiple Speicherherde im gesamten Skelettsystem.

Zwei Monate nach der ersten Vorstellung in der Dermatologischen Klinik lag das bakteriologische Kulturergebnis mit dem Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* vor. Zwischenzeitlich war in der Inneren Abteilung, wo der Patient stationär lag, ein Tomogramm der Lunge durchgeführt worden, welches deutlich kleinfleckige Einlagerungen in der linken Lunge aufwies, die mit dem Verdacht einer Miliartuberkulose vereinbar waren. Die Thoraxaufnahme p. a. war bis auf die Veränderungen im linken oberen Lungenfeld unauffällig. Es wurden eine Bronchoskopie mit Entnahme von Biopsien durchgeführt, sowie eine Leberpunktion.

Histologisch waren die Befunde mit einer produktiven Tbc oder Sarkoidose vereinbar, eine andere Ursache jedoch nicht auszuschließen. Der Patient wurde gründlich nach allen Richtungen untersucht.

Die orthopädische Untersuchung ergab aufgrund deutlicher röntgenologischer Veränderungen im rechten Sprunggelenk einen Morbus Sudeck. Am knöchernen Skelett waren radiologisch alle übrigen Strukturen und Konturen unauffällig.

Dermatologischerseits wurden die Hautveränderungen, nachdem klinisch das Vorliegen einer Miliar-Tbc anzunehmen war, als durch hämatogene Aussaat hervorgerufen betrachtet. An Ober- und Unterarm bot sich klinisch das Bild eines disseminierten Lupus vulgaris, im Fußbereich eher das Bild einer Tuberculosis cutis colliquativa.

Eine Magensaft- und Urinuntersuchung erbrachten schließlich nach Anzüchtung in einer Spezialkultur positiven Bakterienachweis, ebenso ein weiterer Wundabstrich. Die zusammenfassende Beurteilung der Befunde ergab die Diagnosen:

1. Miliartuberkulose mit Lungen-, Haut-, Knochen-, Leber- und Nierenbeteiligung.
2. Morbus Sudeck rechtes Sprunggelenk.

Verlauf:

Unter einer 3-Fach-Kombination von Neoteben 0,1 3 x 1 Tabl., Rifa 300 2 x 1 Tabl. und Myambutol 400 mg 1 x 4 Tabl. trat sehr bald eine deutliche Besserung des klinischen Bildes ein. Der Patient entfieberte und nahm an Gewicht zu. Die bewegungs- und atemabhängigen Schmerzen im Bereich des knöchernen Thorax verschwanden. Die BKS war rückläufig. Therapie und Kontrolle wurden auswärts durchgeführt, weshalb uns keine späteren Angaben vorliegen.

Außer bei o. g. Patienten kann nur noch bei einer zweiten Patientin (Pat. 6) aus unserem Krankengut das Vorliegen einer Organ-Tbc in Erwägung gezogen werden. Diese 62-jährige Patientin wies bei der Röntgenkontrolle der Wirbelsäule eine Spondylitis Th 9/10 mit Höhenminderung auf, die möglicherweise tuberkulöser Genese sein konnte.

Bei allen übrigen Patienten fand sich kein Anhalt für Organtuberkulose

5. Histologie

Histologisch untersucht wurden je eine Hautbiopsie von zehn Patienten mit der klinischen Diagnose Lupus vulgaris, bei denen in der Gewebekultur der Nachweis von Tuberkelbakterien gelungen war.

In allen Fällen konnten mit der *Ziehl-Neelsen-Färbung* keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden.

An den mit *Hämatoxylin/Eosin* gefärbten Gewebsschnitten fanden sich als epidermale Veränderungen in vier Fällen eine ausgeprägte Atrophie, in zwei Fällen bestanden eine Erosion bzw. Ulceration, die restlichen vier Fälle zeigten in wechselnder Ausprägung Akanthose, Hyperkeratose, Parakeratose, Papillomatose und Spongiose der Epidermis. Ein Fall (Pat. 1) wies zudem eine pseudocarcinomatöse Epidermishyperplasie auf.

Die für Lupus vulgaris typischen Veränderungen mit Anordnung eines diffusen zellulären Infiltrats in der oberen Dermis und eines knotigen perivaskulären und periadnexiellen Infiltrats in der mittleren und tiefen Dermis konnten in 9 der 10 Biopsien beobachtet werden, während in einem Fall das knotige tiefe Infiltrat fehlte.

Typische Tuberkelgranulome und Epitheloidzellen, Langhans'sche Riesenzellen und ein Lymphocytensaum fanden sich in allen untersuchten Fällen. Andere Zellen des Infiltrats wie polymorphkernige Leukocyten, Plasmazellen und Melanophagen waren in allen Fällen in unterschiedlicher Häufigkeit anzutreffen. In vier Fällen fanden sich neben Langhans' Zellen auch Fremdkörper-Riesenzellen.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigten mit Ausnahme eines Falles alle Biopsien unterschiedlich stark ausgeprägte zentrale Nekrosen bzw. Verkäsung. Fibrose und bindegewebige Demarkation konnten in acht der zehn Fälle gefunden werden. (In zwei Fällen nicht beurteilbar, zu knappe Excision!)

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß bis auf einen, alle Fälle durch eine z. T. stark ausgeprägte Verkäsung gekennzeichnet waren, einen Befund, der für Lupus vulgaris eher als ungewöhnlich gilt [1].

Tab.2: Lupus vulgaris: Semiquantitative Angaben zu einzelnen diagnostischen Kriterien (- = Fehlen; + = geringe Ausprägung; ++ = mittelgradige Ausprägung; +++ = starke Ausprägung, n. b. = nicht beurteilbar)

Patient	Tuberkuloides Granulom	Verkäsung	Lymphozytenwall	polymorphkernige Granulzyten	Fibrose
1	+++	+	+++	++	++
2	+++	+	+++	-	n. b.
3	++++	+	+	++	+++
4	+++	(+)	++	+	++
5	+++	(+)	+++	-	n. b.
6	++	+++	+	+	++
7	+++	-	+++	-	++
8	+++	+	+++	+	+++
9	+	+	+++	(+)	+++*
10	+++	+	+++	-	++

* Ausgeprägt viele Plasmazellen

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Sarkoidose fiel insbesondere bei einem Fall (Pat. 7) mit nur geringer Verkäsung und spärlichem Lymphocytenaum histologisch schwer.

In einem Fall mit ausgeprägter plasmazellulärer Komponente wurde an das Vorliegen eines tuberoserpiginösen Syphilids gedacht.

Bei Fehlen typischer histologischer Kriterien gelingt eine Abgrenzung des Lupus vulgaris gegenüber Sarkoidose, Leishmaniose, Syphilis oder Fremdkörperreaktionen nur auf der Basis des kulturellen Nachweises von Tuberkelbakterien im Gewebe.

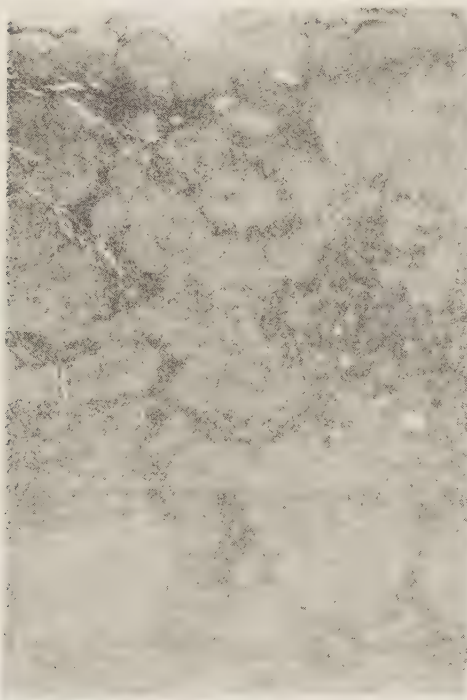


Abb.3: Lupus vulgaris: Epitheloidzellige Granulome von einem Lymphocytenwall umgeben, zentrale Nekrose.

6. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung Spezies- und Resistenzbestimmung

Nach den vorbeschriebenen Methoden wurden im Bakteriologischen Labor der Dermatologischen Universitätsklinik München die Medien (bei 37 und 30 Grad Celsius) bebrütet und wöchentlich auf Bakterienwachstum hin untersucht.

Bei Nachweis von Mykobakterien wurden Subkulturen auf Löwenstein-Jensen-Agar an ein mikrobiologisches Spezialinstitut versandt.

Im untersuchten Patientengut konnte bei 5 Patienten das *Mycobacterium tuberculosis*, bei 2 Patienten das *Mycobacterium bovis* nachgewiesen werden. Ein Tierkontakt als Ursache der Infektion war bei letzteren beiden nicht nachweisbar.

In 3 meiner kulturell gesicherten Fälle wurde eine Speziesdifferenzierung nicht durchgeführt (Pat. 2, 4 und 5). Bei 2 dieser Patienten wurde gleich die Therapie mit Erfolg eingeleitet, im 3. Fall erfolgte die Behandlung auswärts, hier liegen keine weiteren Informationen vor.

Die Überprüfung der Chemotherapeutikaempfindlichkeit ergab bis auf einen Fall primärer INH-Resistenz bei allen übrigen untersuchten Isolaten Empfindlichkeit auf die am häufigsten angewandten Antituberkulotika Isoniacid, Rifampicin, Ethambutol und Streptomycin.

Die relativ seltene primäre INH-Resistenz wurde bei einem Patienten (Pat. 3, siehe Kasuistik) festgestellt. Bei ihm bestand gleichzeitig eine ausgedehnte Organtuberkulose.

*

Für die Durchführung der Speziesbestimmung sowie die Ermittlung des Antibiotogramms sei in den Fällen 1, 3 und 7 - 10 dem Max- von- Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. F. Deinhardt), in Fall 6 dem Institut für experimentelle Biologie und Medizin, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Borstel (Direktor: Prof. Dr. M. Schlaak) gedankt.

Tabelle 3: Lupus vulgaris: In vitro Prüfung der Mykobakterien-Isolate auf Spezieszugehörigkeit und Chemotherapeutikaempfindlichkeit.

Empfindlichkeit auf:

Patient	Spezies	Isoniacid	Rifampicin	Ethambutol	Streptomycin
1	M. tuberculosis	E	E	E	E
2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
3	M. tuberculosis	R	E	E	E
4	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
6	M. bovis	n. d.	E	E	E
7	M. tuberculosis	E	E	E	E
8	M. bovis	E	E	E	E
9	M. tuberculosis	E	E	E	E
10	M. tuberculosis	E	E	E	E

7. Therapie und Erfolg

Das führende Medikament in der Therapie der Tuberkulose ist im Hinblick auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kosten das INH. Sein Wirkungsspektrum erstreckt sich auf das *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und weitere Angehörige des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes [58], jedoch nicht auf atypische Mykobakterien [9, 53]. Es wirkt auf proliferierende Keime baktericid. Bei längerer Anwendung erreicht es auch persistierende und phagozytierte (intrazelluläre) Tuberkelbakterien [69].

Wie Roth und Manthel [58] in ihren Versuchen nachweisen konnten, hat das INH eine spezielle Affinität zur Haut, gefolgt von der Verteilung in Leber, Lunge, Gehirn und Niere.

Im Handel ist INH in verschiedenen Tablettierungen und auch als fixer Kombinationspartner (z.B. Isoprodian®) erhältlich.

Isoniacid wird bei oraler Gabe gut resorbiert. Die parenterale Applikation ist möglich, bringt aber bzgl. Serum-Konzentrationen im Vergleich zur oralen Medikation keine Vorteile [9].

Die Ausscheidung erfolgt in unterschiedlicher Schnelligkeit. Sie ist abhängig von dem Gehalt an Acetyltransferase im Organismus, welcher wiederum genetisch fixiert ist. Die Inaktivierung erfolgt in Leber, Lunge, Darm, Niere und Muskulatur. Nach Angaben des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose beträgt das Verhältnis von Langsam- zu Schnellausscheidern in der BRD ungefähr 50 : 50. Die Halbwertszeit beträgt bei Schnellinaktivierern etwa 60 Minuten, bei Langsaminaktivierern 160-180 Minuten. Die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Niere in Form von inaktiven Metaboliten (Acetylisoniacid, Isonicotinsäure und Isonicotinursäure) [9].

Nebenwirkungen sind bei Einhaltung der heute üblichen, als optimal geltenden Dosierung von 5-7 mg/Kg Körpergewicht relativ selten, werden aber bei höherer Dosierung rasch häufiger. Regelmäßige Kontrollen von Blutbild und Leberstatus, evtl. auch neurologischem Status, sind angezeigt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen, wie Störungen am peripheren und zentralen Nervensystem, Magen-Darm-Störungen, Leberfunktionsstörungen, nephrogenen Schäden oder Veränderungen des Blutbildes sind weitere Untersuchungen erforderlich. Die Alkoholtoleranz ist erniedrigt und auch Interaktionen mit anderen Medikamenten müssen beachtet werden.

Bei unseren Patienten haben wir in 8 Fällen eine INH-Monotherapie eingeleitet. Lediglich bei 2 Patienten (3 und 6) war eine Polychemotherapie aufgrund gesicherter oder vermuteter Organtuberkulose von Anfang an erforderlich. Deren Therapie wurde auswärts durchgeführt und kontrolliert.

Einen Überblick über die Therapien und ihre Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

Bei 4 Patienten, von denen einer (Pat. 8) 450 mg INH/die, die übrigen (Pat. 2, 7 und 10) 400 mg INH/die bekamen, wurde das Medikament in 2 Einzeldosen verabreicht. Die Behandlung der Patienten 2 und 10 erfolgte auswärts, sodaß über den Verlauf beider keine weiteren Angaben vorliegen.

Patient 7 klagte nach 4-wöchiger Behandlung mit 2x1 Tabl. Tebesium 0,2 über Magenunverträglichkeit und wurde daher auf ein anderes Präparat (Isocid comp.[®]) mit reduzierter Dosis und einmaliger täglicher Gabe umgestellt. Klinische Besserung war unter begleitender örtlicher UV-B-Anwendung bereits nach 3 Wochen feststellbar. Die Therapie wurde mindestens 2 Monate fortgeführt, jedoch fehlen abschließende Angaben.

Patient 8 zeigte nach 6wöchiger Behandlung mit tägl. 450 mg INH keine Besserung, weshalb auf das Kombinationspräparat Isoprodian 2x1 Tablette täglich und zusätzliche Gabe von Rifampicin 750 mg als Einzeldosis umgestellt wurde. Binnen 2 Wochen nach Therapieumstellung war klinisch das lupoide Infiltrat nur noch angedeutet erkennbar. Diese Behandlung

wurde über 3 Monate fortgeführt und dann wegen auftretender Tachycardien und Hypertonus abgebrochen. Es erfolgte Umsetzung auf INH 500 mg als Einzeldosis für weitere 5 Monate. Bei Therapieende waren die Herde unter Zurücklassung atrophischer Narben abgeheilt.

Weitere 4 Patienten (1, 4, 5 und 9) erhielten INH in 3 Einzeldosen. Patient 1 bekam 500 mg INH/die über 15 Monate. Besonders zu Beginn bildete sich die Hautveränderung rasch zurück und auch später war deutliche Besserung erkennbar. Begleitend wurden örtlich Kromayerbestrahlungen angewandt. Nach 7 Monaten war klinische Abheilung erfolgt und die INH-Dosis wurde für weitere 5 Monate auf 400 mg in zwei Einzeldosen reduziert. Eine Nachkontrolle nach 5 Jahren bestätigte die Abheilung.

Die Patienten 4 und 5 wurden über 3 Monate mit 600 mg INH/die in 3 ED behandelt. In beiden Fällen war klinisch die Besserung rasch und deutlich erkennbar, die Behandlung mit Abheilung der Herde nach 3 Monaten beendet. Bei Patient 5 wurde örtlich begleitend PUVA-Behandlung angewandt. Weitere klinische Nachbeobachtung erfolgte nicht.

Patient 9 wurde ebenfalls mit 600 mg INH/die in 3 Einzeldosen behandelt. Da nach einem Monat keine erkennbare Besserung des Befundes eingetreten war, wurde auf Isoprodian 2x1 Tabl. täglich umgestellt, woraufhin umgehend deutliche Rückbildung eintrat. Diese Behandlung ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Polychemotherapie war bei Patient 3 aufgrund seiner ausgedehnten Miliartuberkulose mit Organbeteiligung von Anfang an erforderlich und wurde auswärts durchgeführt (s. Kasuistik). Dieser Patient war gleichzeitig der einzige, bei dem eine primäre INH-Resistenz nachgewiesen wurde. Als Medikation wurden INH 300 mg/die in 3 ED, Rifampicin 600 mg/die in 2 ED und Myambutol 1600 mg/die als Einzeldosis verabfolgt. Wie uns mitgeteilt wurde, hat sich nach Einleitung dieser Therapie das klinische Bild rasch und deutlich gebessert. Spätere Angaben liegen uns leider nicht vor.

Eine Patientin (6), deren gesamte Therapie auswärts durchgeführt wurde, hat vermutlich ebenfalls eine Polychemotherapie erhalten, da bei ihr Wirbelsäulenveränderungen bestanden, deren tuberkulöse Genese angenommen wurde. Nähere Angaben bezüglich des Verlaufs haben wir ebenfalls nicht erhalten.

Tab. 4: Lupus vulgaris: Therapieprotokolle und ihre Ergebnisse

Patient	INH	ED	Dauer der Medikation	klinische Besserung	klinische Abheilung	Weiterbehandlung	ED	Dauer
1*	500 mg	3	15 Monate	anfangs rasch	7 Monate	INH 400 mg	2	5 Monate
2	400 mg	2	Therapie auswärts	n. d.	n. d.			
3	Polychemo.		Therapie auswärts	ja	n. d.			
4	600 mg	3	3 Monate	deutlich	3	ø		
5**	600 mg	3	3 Monate	rasch	3	ø		
6	verm. Polychemo.		Therapie auswärts	n. d.	n. d.			
7***	400 mg	2	1 Monat Magenunverträglichkeit von Tebesium	3 Wochen	n. d.	300 mg (Isozid comp.)	1	mindestens 2 Monate keine weiteren Angaben
8	450 mg	2	1 1/2 Monate	ø		Isoprodian Rifampicin 750	2 1	3 Monate
				nach 2 Wochen		INH 500 mg	1	5 Monate
					8 Monate			
9	600 mg	3	1 Monat	ø	-	Isoprodian	2	
				deutlich				nicht abgeschlossen
10	400 mg	2	Therapie auswärts	n. d.	n. d.			

* begleitend örtliche Kromayrbestrahlung
 ** begleitend örtliche PUVA-Behandlung
 *** begleitend UV-B-Anwendung

Zusammensetzung von Isoprodian:
 1 Tablette enthält: Isoniazid 175 mg
 Protonamid 175 mg
 Dapson 50 mg

8. Diskussion

8.1. Häufigkeit

Die Häufigkeit der Neuerkrankungen an Lupus vulgaris ist in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen. Gegenwärtig rechnet man bei Hauttuberkulosen mit etwa 1% sämtlicher Tuberkulosefälle. Unter den Hauttuberkulosen ist der Lupus vulgaris mit etwa 50 % am häufigsten vertreten [74]. Wie unser Krankengut zeigt, muß auch heute noch regelmäßig mit dem Auftreten von Neuerkrankungen an Lupus vulgaris gerechnet werden.

8.2. Erkrankungsalter

Das Erkrankungsalter bei Lupus vulgaris hat sich in den letzten Jahrzehnten immer mehr ins höhere Lebensalter verschoben [4, 32, 64].

Noch 1953 war von Proppe und Wagner [52] aufgrund ausführlicher statistischer Berechnungen nachgewiesen worden, daß der Lupus vulgaris die einzelnen Altersklassen - Kinder, wie auch Erwachsene - in einer zufallsmäßigen, gleichen Häufigkeitsverteilung befällt.

Eine Veröffentlichung von Ehring 1968 [12] zeigt hingegen für Lupus vulgaris in einem Zahlenvergleich aus den Jahren 1950 und 1963/65 eine Verschiebung des Erkrankungsalters in die älteren Jahrgänge (bei gleichzeitig abnehmender Patientenzahl), mit einer deutlichen Häufung von Patienten im Alter von 21 - 40 Jahren 1963/65.

Vergleicht man dies mit dem uns zugänglichen Patientengut aus dem Zeitraum von 1977 - 1986, so kann man nochmals eine Altersverschiebung beobachten. Bei unseren Erkrankten liegt der Altersgipfel über dem 60. Lebensjahr.

Diese Beobachtung bestätigen auch andere Autoren [4, 64]. Die Zahlen zeigen, daß die Neuerkrankungen an Hauttuberkulosen kontinuierlich seltener werden, was vor allem Kinder und jüngere Erwachsene betrifft.

Hierüber darf aber nicht vergessen werden, daß, wie auch unser Fall (Pat. 3) zeigt, die generalisierte Miliar-Tbc meist bei Kindern [74], in unserem Fall einem jungen Erwachsenen, gefunden wird, während Lupus vulgaris grundsätzlich alle Altersgruppen befallen kann.

8.3. Geschlechtsverteilung

Bei Untersuchungen eines großen Patientengutes aus der Fachklinik Hornheide in Münster hat Kalkoff [24] 1950 bei den stationär behandelten Lupuserkrankten ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von 1,5 : 1 festgestellt.

Auch andere Autoren bestätigen in späteren Jahren, daß einige Formen der Hauttuberkulose ein Geschlecht mehr befallen als das andere [64, 74, 75].

Krakauer [32] stellte 1960 keine wesentliche Bevorzugung eines Geschlechts fest. Dagegen meinte Wolff 1979 [74], daß Lupus vulgaris bei Frauen mehr als doppelt so häufig vorkomme wie bei Männern. Diese Beobachtung wurde auch in einer Untersuchung aus Hongkong [75] berichtet, wo das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 3 : 1 lag.

In unserem Patientengut fand sich eine entgegengesetzte Häufung mit einem Überwiegen der Männer von 1,5 : 1. Diese Zahl steht, möglicherweise aufgrund der wenigen uns bekannt gewordenen Fälle, im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren.

8.4. Klinisches Bild

Am äußeren Erscheinungsbild des Lupus vulgaris hat sich gegenüber dem aus früheren Zeiten bekannten Bild nichts geändert.

Die Leiteffloreszenz besteht in einem blaß bis hochroten, planen, etwa linsengroßen Knötchen.

Bei Anämisierung durch Glasspateldruck verschwindet das Erythem und es wird ein rötlich-braunes, "apfelgelee-farbenes" transparentes Infiltrat sichtbar.

Häufig sieht man oberflächliche Schuppung, krustige Auflagerungen oder atrophische haarlose Bezirke mit Teleangiektasien. Mit stetigem Größenwachstum ulcerieren die Läsionen. Es besteht auch die Möglichkeit der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen auf der veränderten Haut [4, 24, 47].

Klinisch waren auch in unserem Patientengut die Hauterscheinungen in 7 Fällen typisch.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten gab es in 3 Fällen. Bei einer Patientin (1) wurden die Hauterscheinungen über drei Jahre als Wegener'sche Granulomatose fehlgedeutet, bei Pat. 3 war der Krankheitsbeginn äußerst uncharakteristisch und rasch verlaufend, bis schließlich eine generalisierte Miliartuberkulose festgestellt werden konnte.

Bei einem Patienten (7) fiel die Hautveränderung nur im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung auf. Die zunächst gestellte Diagnose Sarkoidose wurde aufgrund des positiven Tuberkulintests geändert.

In der Regel sind bei der Sarkoidose Immunreaktionen vom zellulären Typ abgeschwächt oder aufgehoben, weshalb sich im Intracutantest eine negative Spätreaktion auf Tuberkulin findet.

Als Prädispositionsstellen des Lupus vulgaris werden in der Literatur am häufigsten Kopf und Hals, speziell die Ohrregion, Nase und Wange genannt [4, 13, 22, 47, 75]. Stamm und Extremitäten sind selten befallen [22].

In unserem recht kleinen Patientengut waren das Gesicht und die Extremitäten zu gleichen Teilen betroffen. Die typischen Lokalisationen an Nasenflügel , Wange, präaurikulär und parietal waren vertreten, aber ebenso dreimal die oberen und zweimal die unteren Extremitäten. Diese Lokalisationen waren an der hiesigen Klinik also nicht gerade selten [vgl. 64]. Es bleibt abzuwarten, ob sich hier in Zukunft eventuell auch ein Wandel abzeichnet.

Wichtig ist gerade in der heutigen Zeit, in der der Lupus vulgaris immer seltener zu sehen ist, differentialdiagnostisch an ihn zu denken und entsprechende Untersuchungen durchzuführen.

Auch an die Möglichkeit einer tuberkulösen Erkrankung anderer Organe sollte, wie unser obiger Fall zeigt, gedacht werden.

8.5. Histologie

Montgomery [43] beschrieb schon 1937 den Lupus vulgaris als eine klinisch sehr unterschiedlich in ihren Erscheinungsformen auftretende Erkrankung, deren Bild von den typischen apfelgeleefarbenen Knötchen über verruköse hyperplastische Formen bis zu Lupus erythematodes-ähnlichen Formen reicht.

Histologisch charakterisierte er den Lupus vulgaris durch typische Tuberkelformationen mit Epitheloidzellen, Riesenzellen und eine deutliche periphere Zone von Lymphocyten. Eine verkäsende Nekrose sei gering, falls man sie überhaupt fände.

Er beschreibt gelegentlich anzutreffende Veränderungen in der Epidermis, die von Verdünnung der Epidermis über Druckatrophie bis zu verrukösen hyperplastischen Veränderungen reichen. Manchmal finde man reine epitheloidzellige Tuberkel, die das histologische Bild eines Sarkoids vortäuschten. Auch einige Fälle von Lupus vulgaris in Verbindung mit Tuberkulose der Schleimhaut finden Erwähnung.

Dieses von Montgomery beschriebene Zusammentreffen von Lupus vulgaris mit einer Tuberkulose der Schleimhaut ließ sich auch in unserem Patientengut bei einer Patientin (1) zurückverfolgen, deren Hauterscheinungen mit Veränderungen der Nasenschleimhaut als Wegener'sche Granulomatose fehlgedeutet wurden.

Die Autoren sind sich einig, daß Tuberkelbakterien im Gewebe von Fällen mit Lupus vulgaris zwar nachgewiesen werden können, in der Regel aber nur mit großen Schwierigkeiten [1,4,13,22,38,43, 46, 71].

Das klassische tuberkulöse Infiltrat nimmt gewöhnlich den oberen Teil der Dermis ein, größere oder kleinere Mengen findet man jedoch auch in der mittleren und tiefen Dermis. Die signifikanten Hautveränderungen in der oberen Dermis bestehen aus einem diffusen zellulären Infiltrat und einem knotigen perivaskulären und periadnexiellen Infiltrat in der mittleren und tiefen Dermis.

Die Epidermis zeigt variable Veränderungen wie Atrophie, Ulceration, lokale Akanthose oder verschiedene Grade von Hyperkeratose, Parakeratose und Spongiose [21].

Was das feingewebliche Bild des Lupus vulgaris angeht, hat Ackerman [1] 1978 nachfolgende Kriterien in den Mittelpunkt gestellt:

1. von Lymphocyten umgebene Tuberkel in der oberen Hälfte der Dermis, angrenzend an die Epidermis.
2. Verdünnung der Epidermis
3. ausgeprägte Fibrose und Teleangiektasien bei lange bestehenden Veränderungen.

Nach seinen Angaben fehlt gewöhnlich eine verkäsende Nekrose. Dem schließt sich auch Mehregan [38] an, der meint, daß Verkäsung in tuberkulös veränderter Haut praktisch unbekannt sei. Selten sehe man mikroskopisch Stellen zentraler Nekrose.

Andere Autoren, wie z. B. Hirsh [22], Vakilzadeh [71], Okun und Edelstein [47] beschreiben eine verkäsende Nekrose innerhalb der Tuberkel, wenn sie überhaupt gefunden wird, als minimal.

In unserem Material zeigte sich bis auf eine Ausnahme in allen Fällen mehr oder minder ausgeprägte Verkäsung (siehe auch Tabelle 2). Möglicherweise kommt diesem Befund besondere Bedeutung zu, da es sich hier ausschließlich um kulturell gesicherte Fälle handelt.

Die tuberkulösen Infiltrate beschreibt Hirsh [22] als Mischung von Epitheloidzellen, Histiocyten, Plasmazellen und gelegentlich polymorphkernigen Granulocyten.

Mehregan [38] äußert sich dahingehend, daß Plasmazellen, eosinophile und neutrophile Polymorphkernige selten sind oder ganz fehlen.

Die beschriebenen Infiltratzellen wie polymorphkernige Granulocyten, Plasmazellen und auch Melanophagen waren in unserem Untersuchungsmaterial in allen Fällen, wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit anzutreffen.

Das Variieren der quantitativen Relation von Epitheloidzellen und Lymphocyten kann zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, z.B. Verwechslung mit einer Sarkoidose führen.

Dies war auch bei einem unserer Patienten (7) der Fall, bei welchem histologisch zunächst die Diagnose Sarkoidose gestellt und später u.a. aufgrund des positiven Tuberkulintestes und Kulturergebnisses in Lupus vulgaris berichtigt wurde. Die Schwierigkeit der Abgrenzung zur Sarkoidose tritt gerade dann auf, wenn, wie im vorliegenden Material, die Verkäsung relativ gering ausgeprägt ist.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können auch gegenüber einem tuberoserpiginösen Syphilid auftreten, wenn, wie bei einem Fall (Pat. 9), ausgeprägt viele Plasmazellen nachweisbar sind.

Es zeigt sich immer wieder, wie wichtig es ist, die Diagnose Lupus vulgaris bakteriologisch, d. h. kulturell zu sichern.

Der Nachweis säurefester Stäbchen an einem nach Ziehl-Neelsen gefärbten Gewebsschnitt gelingt äußerst selten und konnte bei unseren Patienten in keinem Falle erbracht werden.

8.6. Bakteriologie

Die kulturelle Anzüchtung der Erreger ist nicht nur für die Diagnosesicherung wichtig, sondern bietet weitere Vorteile, wie die Möglichkeit einer Speziesklassifikation und Ermittlung der Chemotherapeutikaempfindlichkeit der einzelnen Erreger, um eine gezielte Behandlung einleiten zu können, was prinzipiell zu fordern ist.

Besonders bei der Hauttuberkulose gelingt die Erregeranzüchtung nicht immer. Es werden daher höchste Anforderungen an die mikrobiologische Aufarbeitung des gewonnenen PE-Materials gestellt.

8.6.1. zu den Methoden: Fehlerquellen

Die Anzüchtung der Mykobakterien bei *Lupus vulgaris* ist häufig recht schwierig, da es sich zum einen um eine paucibazilläre Form der Tuberkulose handelt und die wenigen Bakterien, die man gewinnen kann, zum Anwachsen gebracht werden müssen, zum anderen können methodische Schwierigkeiten bei der Gewinnung und Weiterverarbeitung des Materials den Erfolg gefährden.

Die ersten Fehler können bereits bei der Anreicherung der Tuberkulosebakterien durch unkorrekte Zubereitung des Materials und falsches Zentrifugieren gemacht werden.

Wurde dieses richtig ausgeführt, kann evtl. im nächsten Schritt bei der Beseitigung unerwünschter Begleitflora durch zu lange Einwirkzeit oder zu hohe Konzentration der Schwefelsäure ein Teil oder gar der ganze Bestand der lebensfähigen Tuberkelbakterien abgetötet werden [23].

Bei Überimpfung des Materials auf die meist verwendeten (industriell gefertigten) Nährböden kann durch Verunreinigungen beim Übertragen das Keimwachstum, zumal wenn es sich um abgeschwächte Erreger handelt, gehemmt werden.

Bei wenig Keimmaterial oder von vornherein virulenzgeschwächten Erregern ist evtl. die Anzüchtung im Tierversuch sinnvoll. Seitdem für die Kultur schonendere Aufbereitungsverfahren eingesetzt werden, ist die Ausbeute rate

deutlich gesteigert worden, sodaß der diagnostische Tierversuch,- im Gegensatz zu früher- , nur noch gelegentlich einen Vorteil bringt [23].

Ausschlaggebend für optimales Erregerwachstum sind Temperaturkonstanz und Luftbefeuchtung des Brutschrankes.

Bei einer guten Vorbehandlung und optimalen Anzüchtungsverhältnissen unter Anwendung von mindestens zwei Nährmedien, lassen sich mit dem kulturellen Verfahren schon 50 Keime/ml nachweisen [23].

Nach gelungener Anzucht erfolgt dann die weitere Differenzierung und Untersuchung auf Antibiotikaresistenz in Speziallabors.

8.6.2. zur Spezies

Betrachtet man die Tuberkulosen der Haut nach bakteriologischen Gesichtspunkten, fällt auf, daß das *Mycobacterium bovis* erheblich stärker zurückgegangen ist als das *Mycobacterium tuberculosis*.

Dies belegen u. a. Zahlen aus dem Bereich Westfalen-Lippe, die auch in anderen Bundesländern grundsätzlich gleiche Entwicklungen erkennen lassen.

Waren im Zeitraum von 1947-56 bei Neuerkrankungen das *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* noch etwa gleich häufig vertreten, so war in den Jahren 1957-66 das *Mycobacterium bovis* nur noch bei jedem 4. Erkrankten nachweisbar [12].

Vergleicht man dies mit unserem eigenen Patientengut in dem Zehnjahreszeitraum von 1977-86, so konnten wir jetzt nur noch bei 2 von 10 Patienten *Mycobacterium bovis* nachweisen.

Sicherlich ist diese Entwicklung nicht zuletzt auf die Ausrottung der tuberkulösen Rinderbestände zurückzuführen. In den Jahren von 1951-61 ließ sich die Rindertuberkulose von 40% auf 0,4 % reduzieren [15].

Ein anderer wesentlicher Grund sind die heutigen guten Behandlungsmöglichkeiten, die vor allem bei der Hauttuberkulose einen wesentlich stärkeren Rückgang der aktiv Erkrankten brachte, als dem Rückgang der Neuerkrankungen entsprochen hätte.

8.7. Therapie des Lupus vulgaris

Mit der Entwicklung immer wirksamerer Chemotherapeutika traten unspezifische Behandlungsfaktoren, wie Klima, Ernährung, Liegekuren, Bestrahlungstherapien mehr und mehr in den Hintergrund.

Heute kann man sagen, daß praktisch jede Tuberkulose durch Chemotherapie voll ausheilbar ist.

Als überragendes Tuberkulosemittel gilt das 1951 erstmals eingesetzte Isoniazid (INH), welches gegen humane und bovine Mykobakterien hochwirksam ist, nicht aber gegen atypische Mykobakterien [19, 54].

Das INH ist Hauptbestandteil aller tuberkulösen Behandlungen. Auf proliferierende Keime wirkt es bakterizid, erreicht bei längerer Anwendungszeit aber auch persistierende und phagozytierte (intrazelluläre) Tuberkulosebakterien [32, 58, 69].

Unter den verschiedenen Therapiemöglichkeiten für Tuberkulose stellt sich für die Hauttuberkulose, speziell den Lupus vulgaris, die Frage, ob die optimale Behandlungsform in einer Mono- oder Polychemotherapie besteht.

Wie die Untersuchungen vieler Autoren zeigen [4, 6, 39, 40, 58, 70, 73], vermag INH als Monotherapie Hauttuberkulose zu heilen.

Die klinische Abheilung besteht im Verschwinden von Knötchen, Infiltration, Ulceration und entzündlicher Rötung [32].

Oft kann man schon in der relativ kurzen Zeit von 2-3 Wochen einen deutlichen Rückgang der Krankheitserscheinungen beobachten [5]. Man hat den Eindruck, als ob die Lupusknötchen begannen zu zerfließen. Nach einigen Wochen ist es nicht mehr möglich, ein positives Sondenphänomen auszulösen.

(Zur Prüfung der klinischen Abheilung kann der Sondentest zur Differenzierung von lupösen Knötchen und postläsionären Pigmentflecken beitragen.)

Meyer-Rohn und Schulz [40] empfahlen schon 1954 eine Tagesdosis von 5-8 mg INH/kg Körpergewicht, nachdem sich in Untersuchungen von Klee [26] herausgestellt hatte, daß bei Tagesdosen von 10-15 mg/kg Körpergewicht kein besseres Ergebnis erzielt wurde, Nebenwirkungen aber deutlich häufiger auftraten. Diese Beobachtungen wurden mehrfach bestätigt.

Die obige Dosierung gilt bis heute als optimal, da sie sehr gut verträglich ist und einen hohen Wirkungsgrad zeigt.

Diese vielfach berichteten guten Erfahrungen mit einer INH-Monotherapie in der angegebenen Dosierung können wir auch in unserem eigenen Krankengut weitgehend bestätigen. Wichtig ist immer die sorgfältige Überwachung dieser Behandlung auf Nebenwirkungen.

Die routinemäßigen Laborkontrollen zeigten in unserem Krankengut keine Auffälligkeiten, die ein Umsetzen der Therapie erforderlich gemacht hätten, jedoch traten in einem Fall Nebenwirkungen in Form von Tachycardien und Hypertonus auf, weshalb die Medikation geändert wurde. In 2 weiteren Fällen beobachteten wir mangelndes Ansprechen auf INH-Monotherapie, weshalb auf das Kombinationspräparat Isoprodian® umgestellt wurde. Einmal war lediglich die Darreichungsform des INH nicht gut magenverträglich.

Trotz des in den meisten Fällen guten Ansprechens auf dieses Erstrang-Antituberkulotikum, sind nicht alle bei Lupus vulgaris ursächlichen Tuberkelbakterien auf INH empfindlich, wie ein Fall eines besonders schwer erkrankten Patienten (Pat. 3) zeigt, bei welchem bei einem Lupus vulgaris gleichzeitig eine Miliartuberkulose bestand. Hier lag der einzige von uns beobachtete Fall einer primären INH-Resistenz vor.

Waren Meyer-Rohn und Schulz [40] 1954 noch der Auffassung, daß Resistenzerscheinungen bei INH nicht zu befürchten seien, so zeigten Untersuchungen der folgenden Jahre, daß primäre INH-Resistenz bei Hauttuberkulosen zwar selten ist, aber doch vorkommt [32, 36, 41, 69].

Ein Grund für die seltene Resistenzentwicklung gegen INH bei Hauttuberkulose liegt darin, daß diese Tuberkuloseform relativ erregerarm ist und gleichzeitig aber im Gewebe hohe INH-Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden, wie sie in großen Verkäsungs- und Kavernengebieten anderer Organe nicht erreicht werden. Der resistenzfördernde Faktor kleiner Wirkstoffkonzentrationen fällt also weg.

(Nach Untersuchungen aus den USA von Kopanoff et. al. 1978 [29] liegt die Inzidenz primärer INH-Resistenz zwischen 2-5% der Isolate von *Mycobacterium tuberculosis*.)

Slany [66] befürchtet, daß es durch die vielgebräuchliche Monotherapie zu einer Selektion primär oder sekundär resistenter Keime komme. Sie spricht sich für eine Kombinationsbehandlung als optimale Therapieform aus, da die Hauttuberkulose fast immer von einem Streuherd im Körper ausgehe und daher eine Sanierung des Gesamt-Organismus anzustreben sei.

Wegen der langen Teilungsphase der Tuberkelbakterien hält sie eine Langzeittherapie über 2 Jahre für erforderlich.

Radenbach [53] hält dagegen eine Kombinationsbehandlung bei Hauttuberkulosen für weniger wichtig.

Wehnert und Marcussen [73] bestätigen, daß INH alleine Hauttuberkulose heilen kann, wegen der Möglichkeit häufiger gemeinsam vorkommender pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulosen empfehlen sie aber trotzdem die Kombination mit PAS.

Einig sind sich die meisten Autoren [4, 13, 53, 64, 66], daß in jedem Fall eine gezielte Chemotherapie angestrebt werden sollte, wofür unbedingt Keimzüchtung mit Resistenzbestimmung aus der Hautläsion sowie allen erreichbaren Exkreten versucht werden muß.

Über die Dauer der Chemotherapie gibt es unterschiedliche Meinungen, die zwischen 3 Monaten nach Abheilung der Hautherde bis zu 1-2 Jahre reichen [4, 6, 66]. Als Gesamtdosis INH werden 120-140 g für die Therapie angegeben [6, 73].

Die in der Literatur viel diskutierte Frage, ob beim Lupus vulgaris INH allein oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung verabfolgt werden sollte, läßt sich an Hand des vorliegenden Materials nicht eindeutig beantworten, zumal teilweise der klinische Beobachtungszeitraum nicht ausreicht.

Da jedoch primäre Resistenzen auf INH äußerst selten sind, das Mittel durch hohe Gewebekonzentrationen und gute Verträglichkeit hervorsticht, halte ich die Behandlung des paucibacillären Lupus vulgaris mit einer INH-Monotherapie für gerechtfertigt [4]. Bilden sich die Hauterscheinungen nicht in ausreichendem Maße zurück, kann die Behandlung immer noch um ein zweites Präparat erweitert werden.

Nur bei sehr therapieresistenten Fällen, nachgewiesener Resistenz oder Verdacht auf Resistenzentwicklung würde ich eine Polychemotherapie durchführen.

8.8. Epidemiologie und Inzidenz

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Inzidenz der Hauttuberkulose einen gleichbleibenden Rückgang gezeigt, der für alle Länder zuzutreffen scheint und parallel zur Abnahme der Lungentuberkulose verläuft [74].

Die Hauttuberkulose ist weltweit verbreitet, tritt aber bevorzugt in Regionen mit feuchtkaltem Klima und relativ wenigen Stunden Sonneneinstrahlung auf.

Der Lupus vulgaris ist sicherlich die häufigste Form der Hauttuberkulose, was von allen Autoren bestätigt wird. Seine Häufigkeit wird mit Schwankungen zwischen 50% [74] und 55 bis 65 % [14, 72] angegeben.

In europäischen Kliniken macht Hauttuberkulose weniger als 1 % der Fälle aus, davon etwa die Hälfte Lupus vulgaris, an zweiter Stelle steht die Tuberculosis colliquativa.

Eine gute Vorstellung von der voraussichtlichen Weiterentwicklung der Tuberkulose in der Bundesrepublik Deutschland geben folgende Vorausschätzungen.

Für die BRD wird ein jährlicher Rückgang an Tuberkulosefällen mit etwa 5 % angenommen. Dies zeigen Zahlen aus den Jahren vor 1972, sowie von 1972-79.

Das durchschnittliche Infektionsrisiko liegt derzeit bei 0,1 %. Wenn keine besonderen Gründe, wie das Eintreten großer Katastrophen oder Kriege diesen Verlauf ändern, wird die Gesamtzahl der Zugänge an Tuberkulose pro 100 000 Einwohner von rund 45 Fällen im Jahr 1979, auf etwa 15 Fälle im Jahr 2000 zurückgehen. Davon werden rund 5 Fälle mit ansteckender Lungentuberkulose sein.

Nach neuester Ansicht kann aber eine Ausrottung der Tuberkulose erst angenommen werden, wenn höchstens noch eine infektiöse Erkrankung unter einer Million Einwohnern registriert wird.

Für die Bundesrepublik Deutschland mit rund 60 Millionen Einwohnern bedeutet das, daß erst wenn pro Jahr nur noch rund 60 infektiöse Neuerkrankungen registriert werden, - 1979 waren es aber noch über 9000-, die Tuberkulose als ausgerottet angesehen werden kann.

Nach Vorausberechnungen wird dieser Grenzwert in der Bundesrepublik Deutschland um das Jahr 2070 erreicht werden [35].

Da die Hauttuberkulosen nur einen sehr geringen Teil aller Tuberkulosefälle ausmachen und immer auch für ihr Auftreten der Kontakt mit infektiösen Erkrankten bzw. Autoinokulation Voraussetzung war, werden sie voraussichtlich, -bei weiterem Rückgang der Neuerkrankungsfälle und der natürlichen Absterberate der Infizierten-, noch wesentlich früher ausgerottet sein.

Trotz dieser günstigen Aussichten für die Zukunft, muß man gegenwärtig immer noch mit dem Auftreten von Neuerkrankungen an Lupus vulgaris rechnen, wie die in unserer Klinik beobachteten Fälle zeigen. Mit einer gewissen temporären Zunahme bei uns ist aufgrund der Bevölkerungsumschichtung durch Gastarbeiter und Reisewelle, mit vermehrtem Kontakt zu tuberkulös Infizierten zu rechnen. Insgesamt bleibt zu hoffen, daß aufgrund der heutigen Therapiemöglichkeiten die Tuberkulose in absehbarer Zeit ausgerottet sein wird.

9. Zusammenfassung

Der Lupus vulgaris hat in den Jahren seit Einführung einer effektiven chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose an Bedeutung verloren.

Trotz der insgesamt rückläufigen Fallzahlen werden jedoch immer wieder Neuerkrankungen aufgedeckt, wie unsere Untersuchungen über einen Zehnjahreszeitraum von 1977 bis 1986 zeigen.

Über den Berichtszeitraum verteilt konnte an der Dermatologischen Universitätsklinik München bei 10 Patienten ein Lupus vulgaris gesichert werden.

Das heutige klinische Bild wird anhand klinischer, histologischer, mikrobiologischer und therapeutischer Gesichtspunkte besprochen.

Im Vergleich zu früheren Jahren hat sich das klinische Bild nicht wesentlich geändert.

Möglicherweise hat sich die bevorzugte Lokalisation im Kopfbereich etwas zugunsten der Lokalisation an den Extremitäten verschoben, jedoch ist dies nicht eindeutig zu belegen.

Die Erstmanifestation des Lupus vulgaris wird heute eher in höherem Lebensalter beobachtet.

Makroskopisch hat sich am Erscheinungsbild der Hautläsionen nichts geändert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fällt neben den bereits früher beschriebenen Veränderungen als wesentliches Charakteristikum unserer Fälle, welche sämtlich kulturell gesichert wurden, die Verkäsung der tuberkulösen Granulome auf.

Die methodisch nicht immer einfache Anzüchtung der Mykobakterien und ihre Speziesdifferenzierung erbrachte überwiegend Bakterienisolate der Spezies *Mycobacterium tuberculosis*.

Bei Überprüfung der Chemotherapeutikaempfindlichkeit *in vitro* erwiesen sich die Bakterienisolate bis auf einen Fall primärer INH-Resistenz, die bei einem Patienten beobachtet wurde, als überwiegend empfindlich auf Isoniacid und weitere gängige Antituberkulotika.

Die kulturelle Sicherung der klinischen und histologischen Diagnose Lupus vulgaris ist aus diagnostischen, vor allem aber auch therapeutischen Gründen zu fordern.

Das gute Ansprechen der Lupusherde auf die Therapie mit INH ließ sich auch im vorliegenden Patientengut nachweisen.

Obwohl inzwischen relativ selten geworden, darf der Lupus vulgaris bis zur völligen Ausrottung der Tuberkulose bei differentialdiagnostischen Überlegungen nicht außer acht gelassen werden, da vereinzelt immer noch mit seinem Auftreten gerechnet werden muß.

10. Literatur

- [1] Ackerman, A. B.:
Primary Cutaneous Tuberculosis (Tuberculous Chancre)
In: A. B. Ackerman (ed.): Histologic Diagnosis of
Inflammatory Skin Diseases,
Henry Kimpton Publishers, London, 1978, pp 397-400

- [2] Aplas, A.:
Über das Mycobacterium tuberculosis im Gewebe der
Tuberculosis cutis luposa
Arch. Klin. exp. Derm. 224, 385 (1966)

- [3] Bönicke, R., E. Röhrscheidt und E. Pascoe:
Die Verbreitung der Nitratreduktase innerhalb der
Gattung Mycobacterium
Naturwissenschaften 49, 43-44 (1962)

- [4] Braun-Falco, O., G. Plewig, H. H. Wolff:
Dermatologie und Venerologie, 3. Aufl.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York,
Tokyo 1984, 117-133

- [5] Brett, R., O. Braun-Falco:
Zur Behandlung von Hauttuberkulosen mit Isonikotinsäure-
hydrazid (Neoteben)
Dermatol. Wschr. 127, 1-7 (1953)

- [6] Brück, C. und A. M. Westbeck-Carlsson:
Treatment of Lupus Vulgaris With INH Exclusively
Acta derm.-venereol. 44, 223-225 (1964)

- [7] Charpy, M.:
Mise au point d'un traitement du lupus tuberculeux
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 43, 340 (1943)

- [8] Charpy, M.:
Le traitement des tuberculoses cutanées par la
vitamine D₂ à hautes doses
Ann. Derm. Syph. 56, 310-346 (1946)

- [9] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der
Tuberkulose:
Die Tuberkulosen der Haut
Hautarzt 28, 266-269 (1977)

- [10] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der
Tuberkulose:
Nachweisverfahren für Mycobacterien aus Untersuchungsmaterial. III Nährbodenrezepte zur Kultur von Tuberkulosebakterien.
Ärztl. Lab. 24, 213-219 (1978)

- [11] Domagk, G., R. Behnisch, F. Mietzsch und H. Schmidt:
Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse.
Naturwissenschaften 33, 315 (1946)

- [12] Ehrling, F.:
Die gegenwärtige Epidemiologie und Bakteriologie der Hauttuberkulose in der BRD
In: W. Jadassohn, C. G. Schirren (eds): Proceedings of the 13th International Congress of Dermatology, vol. II.
New York, Springer Verlag, 1968, pp 1308-1312

- [13] Ehrling, F.:
Hauttuberkulose - Praxisnah
Hautarzt 25, 283-287 (1974)

- [14] Ehrling, F. und H. J. Heite:
30 Jahre Hauttuberkulose - Fürsorge in Westfalen
Tuberk.-Arzt 14, 487-513 (1960)

- [15] Ehrling, F. und M. Pulicottil:
Die Verbreitung der Halslymphknotentuberkulose in Westfalen-Lippe nach Tilgung der Rindertuberkulose
Prax. Pneumologie 20, 633-641 (1966)

- [16] Fanconi, G. und W. Löffler:
Streptomycin und Tuberkulose
Benno Schwabe & Co., Basel, 1948

- [17] Gertler, W.:
Systematische Dermatologie und Grenzgebiete, Bd. II,
VEB Georg Thieme Leipzig, 1972, 1088-1168
- [18] Gillessen, G.:
Die Familie der Mycobacteriaceae
In: H. Brandis und H. J. Otte (Hrsg.):
Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1984, 425-437
- [19] Grütz, O.:
Vorläufiger Bericht über die Wirkung des Neoteben
(Isonikotinsäurehydrazid) auf die Hauttuberkulose
Münch. Med. Wschr. 94, 1297-1302 (1952)
- [20] Grütz, O.:
Bisherige Erfahrungen mit Neoteben (Isonikotinsäurehydrazid)
bei Hauttuberkulose
Dermatol. Wschr. 127, 169-174 (1953)
- [21] Hallmann, L. und F. Burkhardt:
Klinische Mikrobiologie, 4. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
- [22] Hirsh, B. C., W. C. Johnson:
Pathology of Granulomatous Diseases
Epithelioid Granulomas, Part I
Int. J. Derm. 23, 237-246 (1984)
- [23] Jakschik, M.:
Bakteriologische Diagnostik von Mykobakterien
Ärztl. Lab. 22, 379-385 (1976)
- [24] Kalkoff, K.-W.:
Die Tuberkulose der Haut
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1950
- [25] Kalkoff, K.-W.:
Mykobakterien
In: G. W. Korting (Hrsg.): Dermatologie in Praxis und
Klinik, Bd. II Spezielle Dermatologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 18.36-18.77

- [26] Klee, Ph.:
Die Behandlung der Tuberkulose mit Neoteben
(Isonikotinsäurehydrazid)
Dtsch. Med. Wschr. 578-581 (1952)
- [27] Klee, Ph.:
Tuberkulosebekämpfung und Isonikotinsäurehydrazid
(INH, Isoniazid)
Dtsch. Med. Wschr. 587-590 (1953)
- [28] Koch, R.:
Die Ätiologie der Tuberkulose
Klin. Wschr. 19, 221-230 (1882)
- [29] Kopanoff, D. E., J. O. Kilburn, J. L. Glassroth, D.E.Snider,
L. S. Farer and R. C. Good:
A continuing survey of tuberculosis primary drug resis-
tance in the United States: March 1975 to November 1977
Am. Rev. Resp. Dis. 118, 835-842 (1978)
- [30] Korting, G. W.:
Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen,
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1969
- [31] Korting, G. W.:
Chronische Infektionskrankheiten der Haut: Myko-
bakteriosen
In: G. W. Korting (Hrsg.): Praxis der Dermatologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1982, 122-128
- [32] Krakauer, R.:
Die Behandlung der Hauttuberkulose mit INH (Rimifon)
in den Jahren 1952-1959 an der Zürcher Dermatologischen
Klinik
Dermatologica 120, 323-344 (1960)
- [33] Kubica, G. P. and G. L. Pool:
Studies on the catalase activity of acid-fast bacilli.
I. An attempt to subgroup these organisms on the basis of
their catalase activities at different temperatures and pH.
Amer. Rev. Resp. Dis. 81, 387-391 (1960)

- [34] Lucius, K.:
Behandlung der Hauttuberkulosen mit Isonikotinsäurehydrazid
(vorläufige Mitteilung)
Z. Hautkr. 13, 367-369 (1952)

- [35] Lukas, W.:
Epidemiologie der Tuberkulose
Gegenwärtige Situation in der Bundesrepublik
Med. Welt 33, 442-449 (1982)

- [36] Mackaness, G. B. and M. Smith:
The action of isoniazid (isonicotinic acid hydrazide)
of intracellular tubercle bacilli
Amer. Rev. Tuberc. 66, 125-133 (1952)

- [37] Mandell, G. L. and M. A. Sande:
Antimicrobial Agents: Drugs used in the Chemotherapy of
Tuberculosis and Leprosy
In: A. G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall, F. Murad
(eds): Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis
of Therapeutics, Seventh Edition, 1985, pp 1199-1218,
Macmillan Publishing Co., Inc., New York
Collier Macmillan Canada, LTD. Toronto
Ballière Tindall, London

- [38] Mehregan, A. H.:
Predominantly Mononuclear Granulomas: Tuberculosis
In: A. H. Mehregan (ed.): Pinkus' Guide to Dermato-
histopathology, Fourth Edition, 1986, pp 253-275,
Appleton-Century-Crofts / Norwalk, Connecticut

- [39] Meyer-Rohn, J.:
Bakterielle Erkrankungen der Haut
Hautarzt 25, 277-283 (1974)

- [40] Meyer-Rohn, J. und K. H. Schulz:
Experimentelle und klinische Erfahrungen bei der
Isonicotinsäurehydrazid-Therapie der Hauttuberkulose
Arch. Derm. Syph. 197, 160-178 (1954)

- [41] Middlebrook, G.:
Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide
and the incidence of variants resistant to the drug in vitro.
Amer. Rev. Tuberc. 65, 765-767 (1952)
- [42] Moncorps, C.:
Chirurgische Behandlung der Hauttuberkulose
einschließlich Wiederherstellungschirurgie
Derm. Wschr. 119, 548-549 (1947)
- [43] Montgomery, H.:
Histopathology of Various Types of Cutaneous Tuberculosis
Arch. Derm. Syph. 35, 698-715 (1937)
- [44] Neuber, E.:
Therapie der Tuberculosis cutis luposa (lupus vulgaris)
mit Gold und spezifischem Rekonvaleszentenserum
Wien. Klin. Wschr. 53, 1021-1024 (1940)
- [45] Neuber, E.:
Ein neues Heilverfahren tuberkulöser Hauterkrankungen
Wien. Klin. Wschr. 55, 821-825 (1942)
- [46] Obermayer, M. E., J. A. Wilson and P. N. Smith:
Isonicotinylhydrazide (Rimifon) in the treatment
of Lupus vulgaris
J. Invest. Dermatol., Baltimore 19, 311-313 (1952)
- [47] Okun, M. R. and L. M. Edelstein:
Gross and Microscopic Pathology of the Skin,
Volume One: Non-Tumors, 1976, 236-240
Dermatopathology Foundation Press, Boston, Mass.
- [48] Orfanos, C.:
Tuberkulose der Haut
In: H. A. Gottron und W. Schönfeld (Hrsg.):
Dermatologie und Venerologie, Ergänzungs- und Register-
band, Thieme Verlag, Stuttgart 1970, 262-328
- [49] Orfanos, C. und Zingsheim, M.:
Die Tuberkulose der Haut in heutiger Sicht
Dtsch. Med. Wschr. 95, 871-877 (1970)

- [50] Petersen, K. F.:
Zur Mikrobiologie der Tuberkulose
Dt. Ärztebl. 14, 669-672 (1981)
- [51] Pirquet, C. von:
Allergie
Münch. Med. Wschr. 53, 1457-1458 (1906)
- [52] Proppe, A. und G. Wagner:
Die Altersdisposition beim Lupus vulgaris
Z. Hautkr. 14, 376-381 (1953)
- [53] Radenbach, K. L.:
Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen
Chemotherapie
Internist 14, 100-110 (1973)
- [54] Reimers, D.:
Der aktuelle Stand der Tuberkulosetherapie
Dt. Ärztebl. 43, 2031-2038 (1981)
- [55] Riehl, G.:
Über die Wirkung des Isonikotinsäurehydrazids
bei Hauttuberkulose
Hautarzt 4, 108-112 (1953)
- [56] Riehl, G. und K. Hekele:
Therapeutische Resultate an der Wiener Lupusheilstätte seit
1947
Hautarzt 7, 36-39 (1956)
- [57] Rollier, A.:
Die Heliotherapie
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1951
- [58] Roth, L. J. und R. W. Manthel:
The distribution of C¹⁴-labelled isonicotinic acid
hydrazide in normal mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. 81, 566-569 (1952)

- [59] Runyon, E. H.:
Anonymous mycobacteria in pulmonary disease
Med. Clin. N. Am. 43, 273-290 (1959)
- [60] Runyon, E. H., A. G. Karlson, G. P. Kubica, L. G. Wayne:
Mycobacterium
In: E. H. Lennette (ed.): Manual of Clinical Microbiology,
3. ed., 1980, pp 150-179
American Society for Microbiology, Washington, D. C.
- [61] Schadewaldt, H.:
Zur Geschichte der Entdeckung des Tuberkelbazillus
Med. Welt 33, 419-426 (1982)
- [62] Schiessler, H., B.-R. Balda, B. Konz:
Malignes Melanom in lupo (Tuberculosis cutis luposa)
Z. Hautkr. 58, 417-422 (1983)
- [63] Schmalreck, A. F. und P. R. G. Schindler:
Mikrobiologisches Handbuch
Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, 1980
- [64] Schmoeckel, Ch.:
Diagnostisches und differentialdiagnostisches Lexikon der
Dermatologie und Venerologie, 1986, 641-645,
CITA Verlags GmbH, Bonn
- [65] Schoch, A.:
Vorläufige Erfahrungen mit Rimifon bei Haut-
und Genitaltuberkulose
Schweiz. Z. Tbk. 9, 281-283 (1952)
- [66] Slany, E.:
Moderne Behandlung der Hauttuberkulosen
Hautarzt 25, 218-221 (1974)
- [67] Sommers, H. M. and R. C. Good:
Mycobacterium
In: E. H. Lennette (ed.): Manual of Clinical Microbiology,
4. ed., 1985, pp 216-248
American Society for Microbiology, Washington, D. C.

- [68] Sula, L., M. Langerova:
Drug Sensitivity / Resistance Determination and
Simple Enzymatic Tests for the Differentiation of
Mycobacteria
Bull. Wld Hlth Org. 29, 579-588 (1963)
- [69] Suter, E.:
Multiplication of tubercle bacilli within phagocytes cultivated in
vitro and effect of streptomycin and isonicotinic acid hydracide.
Am. Rev. Tuberc. 65, 775-776 (1952)
- [70] Steigleder, G. K.:
Therapie der Hautkrankheiten,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1975, 313-327
- [71] Vakilzadeh, F.:
Infektiöse epitheloidzellige Granulomatosen
In: W. Doerr, G. Seifert und E. Uehlinger (Hrsg.):
Histopathologie der Haut, Band 7, 2. Aufl., 1978, 149-163,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- [72] Wagner, G.:
Chronische Infektionskrankheiten der Haut
In: H. G. Bode und G. W. Korting (Hrsg.): Lehrbuch der
Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. II, 1970, 244-292,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- [73] Wehnert, R. A. and P. V. Marcussen:
Treatment of lupus vulgaris with INH, PAS and Tebamine
Acta Derm.-Venereol. (Stockh.) 41, 461-470 (1961)
- [74] Wolff, K.:
Mycobacterial Diseases: Tuberculosis
In: T. B. Fitzpatrick, A. Z. Eisen, K. Wolff, J. M.
Freedberg, K. F. Austen (eds.): Dermatology In General
Medicine, 2. ed., 1979, pp 1473-1492
New York: Mc Graw-Hill
- [75] Wong, K. O., K. P. Lee and S. F. Chiu:
Tuberculosis of The Skin In Hongkong
A Review of 160 Cases
Br. J. Derm. 80, 424-429 (1968)

- [76] Zeller, F.:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der
Hauttuberkulose mit Isonikotinsäurehydrazid.
Z. Hautkr. 14, 150-154 (1953)

11. Lebenslauf

- 17.06.51 Geburt als erstes Kind der Ehegatten Dr. med. Wilhelm Rohrßen und Annetrude Rohrßen, geb. Jacob, in Gelsenkirchen-Buer.
- 1958-62 Besuch der Volksschule in Marl
- 1962-71 Besuch des Geschwister-Scholl-Gymnasiums in Marl
- 03.06.71 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am Geschwister-Scholl-Gymnasium in Marl
- 1971-73 Ausbildung zur medizinisch-technischen Assistentin an der staatlich anerkannten Lehranstalt in Münster
- 1973-74 Berufspraktikum und Berufstätigkeit als MTA am Institut für Medizinische Physik in Münster
- 1974-81 Medizinstudium in Freiburg und Mainz
- 11.11.81 Approbation als Ärztin
- 1/82-6/83 Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses in Recklinghausen
- seit 11/83 Assistenzärztin in der Fachklinik Hornheide in Münster-Handorf (Tätigkeit in der Plastisch-chirurgischen Abteilung und Dermatologischen Abteilung)

12. Nachwort

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco danke ich für die Möglichkeit, Bibliothek und Einrichtungen der Dermatologischen Klinik und Poliklinik benutzen zu können.

Dem stellvertretenden Leiter des Bakteriologischen Labors, Herrn Priv. Doz. Dr.med. H.C. Korting möchte ich für die Überlassung des Themas und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Herrn Dr. med. F. Eckert danke ich für die Unterstützung bei der Erarbeitung der histologischen Befunde.

Des weiteren sei an dieser Stelle dem Leiter des Bakteriologischen Labors, Herrn Dr.U. Neubert, für wertvolle Ratschläge im Verlauf der Arbeit gedankt.

